

**REGOLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**  
**dell'11 dicembre 2018**  
**relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE**  
**(Testo rilevante ai fini del SEE)**

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera b),

vista la proposta della Commissione europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

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

previa consultazione del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria <sup>(2)</sup>,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(3)</sup> e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(4)</sup> costituivano il quadro normativo dell'Unione per l'immissione sul mercato, la fabbricazione, l'importazione, l'esportazione, la fornitura, la distribuzione, la farmacovigilanza, il controllo e l'impiego dei medicinali veterinari.
- (2) Alla luce dell'esperienza e a seguito della valutazione effettuata dalla Commissione sul funzionamento del mercato interno dei medicinali veterinari, il quadro normativo per i medicinali veterinari dovrebbe essere adeguato al progresso scientifico, alle attuali condizioni di mercato e alla realtà economica, continuando ad assicurare nel contempo un elevato livello di protezione della sanità animale, del benessere animale e dell'ambiente, nonché salvaguardando la salute pubblica.
- (3) Il quadro normativo per i medicinali veterinari dovrebbe tener conto delle esigenze delle imprese del settore farmaceutico veterinario e del commercio dei medicinali veterinari all'interno dell'Unione. Esso dovrebbe comprendere anche i principali obiettivi strategici indicati nella comunicazione della Commissione del 3 marzo 2010 dal titolo «Europa 2020 – Una strategia per una crescita intelligente, sostenibile e inclusiva».
- (4) L'esperienza ha dimostrato che le esigenze del settore veterinario sono sostanzialmente diverse da quelle del settore umano per quanto riguarda i medicinali. In particolare, i fattori degli investimenti nei mercati dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari non sono gli stessi. Nel settore veterinario, per esempio, vi sono molte specie animali diverse, il che crea sia una frammentazione del mercato sia la necessità di notevoli investimenti per estendere l'autorizzazione dei medicinali veterinari esistenti per una data specie animale a un'altra specie. Inoltre, nel settore veterinario i meccanismi di fissazione dei prezzi seguono una logica completamente diversa. Di conseguenza i prezzi dei medicinali veterinari sono in genere considerevolmente inferiori a quelli dei medicinali per uso umano. Le dimensioni dell'industria farmaceutica veterinaria sono solo una piccola frazione di quelle dell'industria farmaceutica dei medicinali per uso umano. È pertanto opportuno elaborare un quadro normativo che tenga conto delle caratteristiche e specificità del settore veterinario, il quale non può essere considerato un riferimento per il mercato dei medicinali per uso umano.
- (5) Il presente regolamento mira a ridurre gli oneri amministrativi, a rafforzare il mercato interno e ad aumentare la disponibilità di medicinali veterinari, garantendo nel contempo il massimo livello di salute pubblica e sanità animale e di protezione dell'ambiente.

<sup>(1)</sup> GU C 242 del 23.7.2015, pag. 54.

<sup>(2)</sup> Posizione del Parlamento europeo del 25 ottobre 2018 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 26 novembre 2018.

<sup>(3)</sup> Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1).

<sup>(4)</sup> Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

- (6) L'identificazione delle confezioni di medicinali veterinari mediante codici identificativi è prassi comune in numerosi Stati membri. Tali Stati membri hanno elaborato sistemi elettronici integrati a livello nazionale per l'adeguato funzionamento di tali codici, collegati a banche dati nazionali. L'introduzione di un sistema armonizzato a livello dell'Unione non è stata oggetto di alcuna valutazione in termini di costi e di impatto sulle amministrazioni. Gli Stati membri dovrebbero, piuttosto, avere la possibilità di decidere a livello nazionale se adottare o meno un sistema di codici identificativi da aggiungere alle informazioni indicate sull'imballaggio esterno dei medicinali veterinari.
- (7) I sistemi esistenti per i codici identificativi attualmente in uso a livello nazionale differiscono tuttavia da uno Stato membro all'altro e non esiste un formato standard. È opportuno prevedere la possibilità di sviluppare un codice identificativo armonizzato per il quale la Commissione dovrebbe adottare norme uniformi. L'adozione di norme relative a tale codice identificativo da parte della Commissione non impedirebbe agli Stati membri di essere in grado di scegliere se utilizzare un codice identificativo di questo tipo.
- (8) Nonostante le misure che gli allevatori e altri operatori sono tenuti ad adottare in base alle norme vigenti a livello dell'Unione in materia di sanità animale detenuti, buone pratiche zootecniche, corretta igiene, alimentazione, gestione e biosicurezza, gli animali possono soffrire di una vasta gamma di malattie che possono essere prevenute o trattate utilizzando medicinali veterinari per ragioni di salute e di benessere degli animali. L'impatto delle malattie degli animali e delle misure necessarie per controllarle può essere devastante per i singoli animali, le popolazioni animali, gli allevatori di animali e l'economia. Le malattie animali trasmissibili all'uomo possono incidere in modo considerevole anche sulla salute pubblica. Per questo motivo dovrebbero essere disponibili nell'Unione medicinali veterinari sufficienti ed efficaci, al fine di garantire standard elevati per la salute pubblica e la sanità animale e assicurare lo sviluppo dei settori dell'agricoltura e dell'acquacoltura.
- (9) Il presente regolamento dovrebbe fissare parametri elevati di qualità, sicurezza ed efficacia per i medicinali veterinari, per rispondere alle preoccupazioni comuni in merito alla protezione della salute pubblica e della sanità animale nonché dell'ambiente. Allo stesso tempo è opportuno che il presente regolamento armonizzi le norme sull'autorizzazione dei medicinali veterinari e sulla loro immissione sul mercato dell'Unione.
- (10) Il presente regolamento non dovrebbe applicarsi ai medicinali veterinari che non sono stati sottoposti a un processo industriale come, per esempio, il sangue non trasformato.
- (11) Gli antiparassitari comprendono anche sostanze con proprietà repellenti destinate a essere utilizzate come medicinali veterinari.
- (12) Le informazioni sinora disponibili sui prodotti vegetali tradizionali utilizzati per trattare gli animali sono insufficienti per consentire l'istituzione di un sistema semplificato. La Commissione dovrebbe pertanto valutare la possibilità di introdurre tale sistema semplificato sulla base delle informazioni fornite dagli Stati membri sull'utilizzo di tali prodotti nel loro territorio.
- (13) Il presente regolamento si applica ai medicinali veterinari, compresi quei prodotti che la direttiva 2001/82/CE definiva «premiscelate» e che il presente regolamento considera come una forma farmaceutica di un medicinale veterinario, fino a quando tali prodotti non saranno inclusi nei mangimi medicati o nei prodotti intermedi, dopodiché si applicherà il regolamento (UE) 2019/4 del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(5)</sup> a esclusione del presente regolamento.
- (14) Per assicurare la corretta somministrazione e il dosaggio adeguato di taluni medicinali veterinari che devono essere somministrati agli animali per via orale tramite il mangime o l'acqua, in particolare nel caso del trattamento di gruppi di animali, le modalità di somministrazione dovrebbero essere correttamente descritte nelle informazioni sul prodotto. Dovrebbero essere definite istruzioni aggiuntive per la pulizia dell'attrezzatura utilizzata per la somministrazione di tali prodotti al fine di evitare la contaminazione incrociata e ridurre la resistenza agli antimicrobici. La Commissione dovrebbe adottare, ove necessario, atti delegati al fine di migliorare la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo dei medicinali veterinari autorizzati e prescritti per somministrazione orale mediante vie diverse dai mangimi medicati, per esempio una miscela di acqua di abbeveraggio e un medicinale veterinario o una miscela manuale di un medicinale veterinario nel mangime destinate a essere somministrate ad animali destinati alla produzione di alimenti da parte del detentore degli animali. La Commissione dovrebbe tener conto delle raccomandazioni scientifiche dell'Agenzia europea per i medicinali, istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 («Agenzia»), per esempio per quanto concerne le misure atte a ridurre al minimo il sovradosaggio o il sottodosaggio, la somministrazione indesiderata ad animali diversi da quelli di destinazione, il rischio di contaminazione incrociata e la diffusione di tali prodotti nell'ambiente.

<sup>(5)</sup> Regolamento (UE) 2019/4 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'utilizzo di mangimi medicati, che modifica il regolamento (CE) n. 183/2005 del Parlamento europeo e del Consiglio e che abroga la direttiva 90/167/CEE del Consiglio (cfr. pag. 1 della presente Gazzetta ufficiale).

- (15) Al fine di armonizzare il mercato interno dei medicinali veterinari nell'Unione e di migliorarne la libera circolazione, è opportuno stabilire norme sulle procedure di autorizzazione di tali prodotti che garantiscano le stesse condizioni per tutte le domande e un quadro trasparente per tutte le parti interessate.
- (16) L'uso obbligatorio di una procedura di autorizzazione centralizzata, in base a cui le autorizzazioni sono valide in tutta l'Unione, dovrebbe essere esteso tra l'altro ai prodotti contenenti nuove sostanze attive e a quelli contenenti o costituiti da cellule o tessuti ingegnerizzati, compresi i medicinali veterinari per terapie innovative a esclusione degli emocomponenti, quali il plasma, i concentrati piastrinici o i globuli rossi. Contemporaneamente, per garantire una disponibilità più ampia possibile di medicinali veterinari nell'Unione, si dovrebbe facilitare l'accesso delle piccole e medie imprese (PMI) alla procedura di autorizzazione centralizzata con tutti i mezzi adeguati e si dovrebbe estendere il suo utilizzo per consentire che le domande di autorizzazione mediante tale procedura siano presentate per tutti i medicinali veterinari, compresi i medicinali generici di medicinali veterinari autorizzati a livello nazionale.
- (17) La sostituzione o l'aggiunta di un nuovo antigene o di un nuovo ceppo nel caso di medicinali veterinari immunologici già autorizzati, atti a trattare, per esempio, l'influenza aviaria, la febbre catarrale, l'afta epizootica o l'influenza equina, non dovrebbero essere considerate equivalenti all'aggiunta di una nuova sostanza attiva.
- (18) La procedura nazionale di autorizzazione dei medicinali veterinari dovrebbe essere mantenuta a causa delle diverse esigenze nelle diverse aree geografiche dell'Unione e dei modelli commerciali delle PMI. È opportuno garantire che le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in un dato Stato membro siano riconosciute negli altri Stati membri.
- (19) Per aiutare i richiedenti, in particolare le PMI, a conformarsi alle prescrizioni del presente regolamento, gli Stati membri dovrebbero fornire consulenze ai richiedenti. Tali consulenze dovrebbero integrare i documenti di orientamento operativo e altri tipi di consulenza e assistenza forniti dall'Agenzia.
- (20) Al fine di evitare inutili oneri amministrativi e finanziari per i richiedenti e per le autorità competenti, una valutazione completa e approfondita di una domanda di autorizzazione per un medicinale veterinario dovrebbe essere effettuata un'unica volta. È quindi opportuno stabilire procedure speciali per il mutuo riconoscimento delle autorizzazioni nazionali.
- (21) Occorre inoltre stabilire norme nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento per risolvere senza indebiti ritardi eventuali disaccordi tra le autorità competenti in un gruppo di coordinamento degli Stati membri per il mutuo riconoscimento e le procedure decentralizzate per i medicinali veterinari («gruppo di coordinamento»). Il presente regolamento stabilisce inoltre nuovi compiti per il gruppo di coordinamento, tra cui l'elaborazione di un elenco annuale di medicinali veterinari di riferimento da tenere in considerazione per l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, la formulazione di raccomandazioni riguardanti la farmacovigilanza e il coinvolgimento nel processo di gestione dei segnali.
- (22) Se uno Stato membro, la Commissione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che vi siano motivi per credere che un medicinale veterinario possa comportare un grave rischio potenziale per la salute umana o la sanità animale o per l'ambiente, dovrebbe essere effettuata una valutazione scientifica del prodotto a livello dell'Unione per arrivare a una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati, e sulla base di una valutazione generale del rapporto beneficio/rischio.
- (23) Non si dovrebbe consentire l'immissione sul mercato nell'Unione di nessun medicinale veterinario che non sia stato autorizzato e la cui qualità, sicurezza ed efficacia non siano state dimostrate.
- (24) Quando un medicinale veterinario è destinato a specie animali destinate alla produzione di alimenti, si dovrebbe rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio solo se le sostanze farmacologicamente attive contenute nel prodotto sono consentite ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(6)</sup> e tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo per le specie animali cui è destinato il medicinale veterinario.

<sup>(6)</sup> Regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, che stabilisce procedure comunitarie per la determinazione di limiti di residui di sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale, abroga il regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio e modifica la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 11).

- (25) Possono tuttavia verificarsi situazioni in cui non è disponibile alcun medicinale veterinario autorizzato adeguato. In tali situazioni, in via eccezionale, dovrebbe essere permesso ai veterinari di prescrivere altri medicinali per gli animali di cui sono responsabili, secondo norme rigorose e soltanto nell'interesse della salute o del benessere dell'animale. Nel caso di animali destinati alla produzione di alimenti, i veterinari dovrebbero provvedere a prescrivere un tempo di attesa adeguato, affinché i residui nocivi di tali medicinali non entrino nella catena alimentare, nonché prestare particolare attenzione all'atto di somministrare antimicrobici.
- (26) Gli Stati membri dovrebbero poter consentire l'impiego eccezionale di medicinali veterinari senza autorizzazione all'immissione in commercio se è necessario lottare contro le malattie elencate nell'Unione o le malattie emergenti e se la situazione sanitaria di uno Stato membro lo richiede.
- (27) Tenuto conto della necessità di norme semplici relative alle modifiche delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari, dovrebbe essere richiesta una valutazione scientifica solo per le modifiche che possono avere un'incidenza sulla salute pubblica o sulla sanità animale o sull'ambiente.
- (28) La direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(7)</sup> stabilisce disposizioni sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici in base ai principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento. Le sperimentazioni cliniche per i medicinali veterinari sono escluse dall'ambito di applicazione di tale direttiva. La concezione e l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche, che offrono informazioni essenziali sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale veterinario, dovrebbero prendere in considerazione i principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento per quanto riguarda il trattamento e l'utilizzo di animali vivi a fini scientifici, e dovrebbero essere ottimizzate in modo da fornire i risultati più soddisfacenti con l'utilizzo del minor numero possibile di animali. Le procedure relative a tali sperimentazioni cliniche dovrebbero essere concepite in modo da evitare di causare dolore, sofferenza o angoscia agli animali e tenere conto dei principi stabiliti dalla direttiva 2010/63/UE, tra cui il ricorso, ogniqualvolta possibile, a metodi di prova alternativi, e degli orientamenti della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari («VICH»).
- (29) È evidente che un migliore accesso alle informazioni contribuisce alla sensibilizzazione del pubblico, dandogli l'opportunità di esprimere osservazioni, e permette alle autorità di tenere in debito conto tali osservazioni. Il pubblico dovrebbe pertanto avere accesso alle informazioni della banca dati dei medicinali, della banca dati di farmacovigilanza e della banca dati della produzione e della distribuzione all'ingrosso, previa soppressione di tutte le informazioni commerciali riservate da parte dell'autorità competente. Il regolamento (CE) n. 1049/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(8)</sup> dà la massima attuazione al diritto di accesso del pubblico ai documenti e ne definisce i principi generali e le limitazioni. L'Agenzia dovrebbe quindi offrire un accesso più ampio possibile ai documenti, bilanciando attentamente il diritto all'informazione e i requisiti vigenti in materia di protezione dei dati. Alcuni interessi pubblici e privati, per esempio i dati personali e le informazioni commerciali di carattere riservato, dovrebbero essere tutelati mediante eccezioni, ai sensi del regolamento (CE) n. 1049/2001.
- (30) Le società hanno meno interesse a sviluppare medicinali veterinari per i mercati di dimensioni limitate. Per promuovere la disponibilità dei medicinali veterinari all'interno dell'Unione per tali mercati, in alcuni casi dovrebbe essere possibile rilasciare, senza che sia stato presentato un fascicolo completo per la domanda, autorizzazioni all'immissione in commercio in base a una valutazione del rapporto beneficio/rischio della situazione, subordinandole, se necessario, a obblighi specifici. La concessione di tali autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbe essere possibile in particolare nel caso dei medicinali veterinari destinati a specie minori o per il trattamento o la prevenzione delle malattie che si manifestano raramente o in aree geografiche limitate.
- (31) Le valutazioni dei rischi ambientali dovrebbero essere obbligatorie per tutte le nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio e dovrebbero essere effettuate in due fasi. Nella prima fase dovrebbero essere esaminati il grado di esposizione ambientale del prodotto, le sue sostanze attive e altri costituenti, mentre nella seconda fase dovrebbero essere valutati gli effetti del residuo attivo.
- (32) Se vi è il timore che una sostanza farmaceutica possa comportare gravi rischi per l'ambiente, può essere opportuno esaminare tale sostanza nel contesto della normativa dell'Unione in materia ambientale. In particolare, ai sensi della direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(9)</sup>, può essere opportuno stabilire se tale sostanza sia inclusa nell'elenco di controllo delle acque superficiali, al fine di raccogliere dati di monitoraggio su di essa. Può

<sup>(7)</sup> Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (GU L 276 del 20.10.2010, pag. 33).

<sup>(8)</sup> Regolamento (CE) n. 1049/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 maggio 2001, relativo all'accesso del pubblico ai documenti del Parlamento europeo, del Consiglio e della Commissione (GU L 145 del 31.5.2001, pag. 43).

<sup>(9)</sup> Direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque (GU L 327 del 22.12.2000, pag. 1).

essere opportuno includere tale sostanza nella lista di sostanze prioritarie e stabilire una norma di qualità ambientale al riguardo, nonché individuare misure volte a ridurre le emissioni nell'ambiente. Tali misure potrebbero includere misure volte a ridurre le emissioni generate nella produzione seguendo le migliori tecniche disponibili (BAT), ai sensi della direttiva 2010/75/UE del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(10)</sup>, in particolare se le emissioni di principi attivi farmaceutici sono state individuate come un importante problema ambientale durante l'elaborazione o la revisione dei pertinenti documenti di riferimento sulle migliori tecniche disponibili (BREF) e delle relative conclusioni sulle BAT.

- (33) Le prove, gli studi preclinici e le sperimentazioni cliniche rappresentano un investimento importante per le società, necessario per poter presentare i dati richiesti insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o per stabilire un limite massimo di residui per le sostanze farmaceuticamente attive del medicinale veterinario. L'investimento dovrebbe essere tutelato per stimolare la ricerca e l'innovazione, in particolare nell'ambito dei medicinali veterinari per le specie minori e gli antimicrobici, in modo da garantire che nell'Unione siano disponibili i medicinali veterinari necessari. Per questo motivo i dati presentati a un'autorità competente o all'Agenzia dovrebbero essere protetti al fine di evitare il loro utilizzo da parte di altri richiedenti. Tale protezione dovrebbe tuttavia essere limitata nel tempo per permettere la concorrenza. Una simile tutela degli investimenti dovrebbe applicarsi agli studi su cui si basano le nuove forme farmaceutiche, le vie di somministrazione o i dosaggi che riducono la resistenza agli antimicrobici o agli antiparassitari o che migliorano il rapporto beneficio/rischio.
- (34) Alcune informazioni e alcuni documenti che devono normalmente essere presentati con una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio non dovrebbero essere richiesti se un medicinale veterinario è un medicinale generico di un medicinale veterinario che è autorizzato o è stato autorizzato nell'Unione.
- (35) È riconosciuto che l'effetto potenziale di un prodotto sull'ambiente può dipendere dal volume utilizzato e dalla conseguente quantità di sostanza farmaceutica che può diffondersi nell'ambiente. Pertanto, se è comprovato che un costituente di un medicinale, per cui è stata presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario generico, costituisce un pericolo per l'ambiente, è opportuno richiedere dati riguardo ai potenziali effetti ambientali, per salvaguardare l'ambiente. In questi casi i richiedenti dovrebbero cercare di compiere uno sforzo comune per la produzione di tali dati, al fine di ridurre i costi e le sperimentazioni sugli animali vertebrati. La realizzazione di una valutazione unica a livello di Unione delle proprietà ambientali delle sostanze attive per uso veterinario tramite un sistema di riesame basato sulle sostanze attive (monografie) può rappresentare una possibile alternativa. La Commissione dovrebbe pertanto presentare una relazione al Parlamento europeo e al Consiglio in cui si valuta la fattibilità relativa a un sistema di monografie e ad altre possibili alternative per la valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari, corredandola, se del caso, di una proposta legislativa.
- (36) La protezione della documentazione tecnica dovrebbe essere applicata ai nuovi medicinali veterinari e ai dati elaborati per sostenere le innovazioni dei prodotti che sono dotati di o fanno riferimento a un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente. In tal caso la domanda di variazione o di autorizzazione all'immissione in commercio può fare in parte riferimento ai dati forniti in una precedente domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione e dovrebbe comprendere i nuovi dati elaborati specificamente per sostenere l'innovazione richiesta del prodotto esistente.
- (37) Differenze nel processo di fabbricazione di prodotti biologici o una modifica dell'eccipiente utilizzato possono determinare differenze nelle caratteristiche del prodotto generico. In una domanda relativa a un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario generico biologico è opportuno pertanto dimostrare la bioequivalenza per garantire, in base alle conoscenze disponibili, che la qualità, la sicurezza e l'efficacia siano simili.
- (38) Al fine di evitare inutili oneri amministrativi e finanziari sia alle autorità competenti sia all'industria farmaceutica, un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario dovrebbe, come regola generale, essere rilasciata per un periodo illimitato. Per il rinnovo dell'approvazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero essere imposte condizioni solo in via eccezionale e con una debita giustificazione.
- (39) È riconosciuto che, in alcuni casi, una valutazione scientifica del rischio non basta a fornire tutte le informazioni su cui dovrebbe essere basata una decisione sulla gestione del rischio e che sarebbe necessario tener conto anche di altri fattori pertinenti, come quelli sociali, economici, etici, ambientali e del benessere nonché della fattibilità dei controlli.

<sup>(10)</sup> Direttiva 2010/75/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 novembre 2010, relativa alle emissioni industriali (prevenzione e riduzione integrate dell'inquinamento) (GU L 334 del 17.12.2010, pag. 17).

- (40) In alcune circostanze preoccupanti dal punto di vista della salute pubblica o della sanità animale, ma in cui sussiste incertezza scientifica, possono essere adottate misure appropriate tenendo conto dell'articolo 5, paragrafo 7, dell'accordo dell'OMC sull'applicazione delle misure sanitarie e fitosanitarie, che è stato interpretato per l'Unione nella comunicazione della Commissione, del 2 febbraio 2000, sul principio di precauzione. In tali circostanze, gli Stati membri o la Commissione dovrebbero cercare di ottenere le informazioni supplementari necessarie per una valutazione più obiettiva della situazione specifica e riesaminare la misura di conseguenza entro un termine ragionevole.
- (41) La resistenza antimicrobica ai medicinali per uso umano e veterinario è un problema sanitario crescente nell'Unione e in tutto il mondo. L'impatto del problema, a causa della sua complessità, della sua dimensione transfrontaliera e dell'elevato onere economico che comporta, si estende al di là delle sue gravi conseguenze per la salute pubblica e la sanità animale fino a diventare un problema di salute pubblica su scala mondiale, che interessa la società nel suo complesso e richiede un'azione intersettoriale urgente e coordinata in conformità dell'approccio «One Health». Tale azione comprende il rafforzamento dell'uso prudente degli antimicrobici, evitando il loro uso metafilattico e profilattico di routine, le azioni volte a limitare l'uso negli animali di antimicrobici che sono di importanza fondamentale per prevenire o trattare infezioni potenzialmente letali negli esseri umani nonché gli incoraggiamenti e gli incentivi allo sviluppo di nuovi antimicrobici. È necessario inoltre assicurare che nelle etichette degli antimicrobici veterinari siano comprese avvertenze e indicazioni appropriate. L'impiego non previsto nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di alcuni antimicrobici nuovi o estremamente importanti per l'uomo dovrebbe essere limitato nel settore veterinario. Le norme relative alla pubblicità degli antimicrobici veterinari dovrebbero essere rese più rigorose e i requisiti per l'autorizzazione dovrebbero tenere conto sufficientemente dei benefici e dei rischi dei medicinali veterinari antimicrobici.
- (42) È necessario ridurre il rischio di sviluppo della resistenza antimicrobica ai medicinali per uso umano e ai medicinali veterinari. Per questo motivo una domanda relativa a un medicinale veterinario antimicrobico dovrebbe contenere informazioni sul rischio potenziale che l'impiego di tale medicinale possa portare allo sviluppo di una resistenza agli antimicrobici nell'uomo o negli animali o negli organismi a essi associati. Al fine di assicurare un elevato livello di salute pubblica e la sanità animale, i medicinali antimicrobici veterinari dovrebbero essere autorizzati solo in seguito a un'attenta valutazione scientifica del rapporto beneficio/rischio. Se necessario, nell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero essere fissate condizioni per limitare l'impiego del medicinale veterinario. Tali condizioni dovrebbero comprendere limitazioni all'impiego del medicinale veterinario che non rispetti i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- (43) L'impiego associato di varie sostanze attive antimicrobiche può rappresentare un rischio particolare per quanto riguarda lo sviluppo della resistenza agli antimicrobici. Tale impiego associato dovrebbe pertanto essere tenuto in considerazione nella valutazione dell'opportunità di autorizzare un medicinale veterinario.
- (44) Lo sviluppo di nuovi antimicrobici non ha tenuto il passo con l'aumento della resistenza agli antimicrobici esistenti. Data la limitata innovazione nello sviluppo di nuovi antimicrobici, è essenziale che l'efficacia degli antimicrobici esistenti sia mantenuta il più a lungo possibile. L'impiego degli antimicrobici nei medicinali che sono utilizzati negli animali può accelerare la comparsa e la diffusione di microrganismi resistenti e può compromettere l'impiego efficace del numero già limitato di antimicrobici esistenti per il trattamento di infezioni umane. Non dovrebbe pertanto essere consentito l'impiego improprio di antimicrobici. I medicinali antimicrobici non dovrebbero essere utilizzati per profilassi se non in casi adeguatamente definiti, per la somministrazione a un singolo animale o a un numero limitato di animali quando il rischio di infezione è molto elevato o le conseguenze possono essere gravi. I medicinali antibiotici non dovrebbero essere utilizzati per profilassi se non in casi eccezionali, solamente per la somministrazione a un singolo animale. I medicinali antimicrobici dovrebbero essere impiegati per metafilassi unicamente quando il rischio di diffusione di un'infezione o di una malattia infettiva in un gruppo di animali è elevato e non sono disponibili alternative adeguate. Tali restrizioni dovrebbero consentire la diminuzione dell'utilizzo profilattico e metafilattico negli animali, che dovrebbe rappresentare una proporzione minore dell'utilizzo totale degli antimicrobici.
- (45) Al fine di rafforzare le politiche nazionali degli Stati membri relative all'uso prudente degli antimicrobici, in particolare degli antimicrobici che sono importanti per il trattamento di infezioni nell'uomo, ma il cui utilizzo è anche necessario in medicina veterinaria, può essere necessario limitarne o vietarne l'utilizzo. Agli Stati membri dovrebbe essere consentito a seguito di raccomandazioni scientifiche, di definire condizioni restrittive per il loro uso, per esempio subordinando la loro prescrizione alla realizzazione di test di sensibilità antimicrobica, per accertarsi che non esistano altri antimicrobici sufficientemente efficaci o appropriati per trattare la malattia diagnosticata.
- (46) Per preservare il più a lungo possibile l'efficacia di determinati antimicrobici per il trattamento di infezioni nell'uomo, può essere necessario riservare tali antimicrobici unicamente all'uomo. Dovrebbe pertanto essere possibile decidere che alcuni antimicrobici, in seguito alle raccomandazioni scientifiche dell'Agenzia, non dovranno

essere disponibili sul mercato nel settore veterinario. In sede di tale decisione sugli antimicrobici, la Commissione dovrebbe tenere conto anche delle raccomandazioni disponibili al riguardo elaborate dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e da altre agenzie pertinenti dell'Unione, che tengono conto, a loro volta, di eventuali raccomandazioni pertinenti delle organizzazioni internazionali, quali l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'Organizzazione mondiale per la salute animale (OIE) e il Codex Alimentarius.

- (47) L'amministrazione o l'impiego scorretti di un antimicrobico rappresentano un rischio per la salute pubblica o la sanità animale. I medicinali veterinari antimicrobici dovrebbero perciò essere disponibili solo su prescrizione veterinaria. I veterinari svolgono un ruolo essenziale per garantire l'impiego prudente degli antimicrobici e, di conseguenza, dovrebbero prescrivere i medicinali antimicrobici sulla base delle loro conoscenze in materia di resistenza antimicrobica, delle loro conoscenze epidemiologiche e cliniche e della loro comprensione dei fattori di rischio per il singolo animale o per il gruppo di animali. Inoltre, i veterinari dovrebbero rispettare il loro codice deontologico. Pur riconoscendo la loro legittima attività di commercio al dettaglio conformemente alle disposizioni nazionali, i veterinari dovrebbero garantire di non trovarsi in una situazione di conflitto d'interesse quando prescrivono medicinali. In particolare i veterinari non dovrebbero essere influenzati, tramite incentivi economici diretti o indiretti, a prescrivere tali medicinali. Inoltre, la fornitura di medicinali veterinari da parte dei veterinari dovrebbe essere limitata alla quantità necessaria per il trattamento degli animali loro affidati.
- (48) L'uso prudente degli antimicrobici è fondamentale per fronteggiare la resistenza antimicrobica. Tutte le parti interessate dovrebbero promuovere congiuntamente l'uso prudente degli antimicrobici. È quindi importante che gli orientamenti sull'uso prudente degli antimicrobici nella medicina veterinaria siano tenuti in considerazione ed elaborati ulteriormente. L'identificazione dei fattori di rischio e l'elaborazione di criteri per l'avvio della somministrazione degli antimicrobici, nonché l'individuazione di misure alternative, potrebbero contribuire a evitare l'uso non necessario di medicinali antimicrobici, anche attraverso la metafilassi. Inoltre, gli Stati membri dovrebbero essere autorizzati ad adottare ulteriori misure restrittive per applicare la politica nazionale in materia di uso prudente degli antimicrobici, a condizione che tali misure non limitino in modo indebito il funzionamento del mercato interno.
- (49) Nel valutare il rapporto beneficio/rischio di alcuni antimicrobici veterinari nell'Unione è importante tener conto della dimensione internazionale dell'evoluzione della resistenza agli antimicrobici. Gli organismi resistenti agli antimicrobici possono essere trasmessi all'uomo e agli animali nell'Unione e in paesi terzi attraverso il consumo di prodotti di origine animale importati dall'Unione o da paesi terzi, tramite il contatto diretto con animali o persone o in altro modo. Le misure che limitano l'impiego degli antimicrobici veterinari nell'Unione dovrebbero quindi essere basate su un parere scientifico e dovrebbero essere esaminate nel contesto della cooperazione con i paesi terzi e con le organizzazioni internazionali. Per tali ragioni è altresì opportuno assicurare, in modo non discriminatorio e proporzionato, che gli operatori dei paesi terzi rispettino determinate condizioni di base relative alla resistenza agli antimicrobici per gli animali e i prodotti di origine animale esportati nell'Unione. Tali azioni dovrebbero rispettare gli obblighi dell'Unione nell'ambito dei pertinenti accordi internazionali e dovrebbero contribuire alla lotta internazionale contro la resistenza antimicrobica, in particolare in linea con il piano d'azione globale dell'OMS e la strategia dell'OIE sulla resistenza antimicrobica e l'uso prudente degli antimicrobici.
- (50) A livello di Unione mancano ancora dati sufficientemente dettagliati e comparabili per stabilire le tendenze e individuare possibili fattori di rischio, che potrebbero servire da base per lo sviluppo di misure volte a limitare il rischio di resistenza agli antimicrobici e a monitorare gli effetti delle misure già introdotte. È quindi importante continuare a raccogliere tali dati e a svilupparli ulteriormente in linea con un approccio graduale. Tali dati, ove disponibili, dovrebbero essere analizzati congiuntamente ai dati sull'impiego di antimicrobici nell'uomo e sugli organismi resistenti agli antimicrobici riscontrati negli animali, nell'uomo e negli alimenti. Al fine di garantire che i dati raccolti possano essere utilizzati in modo efficace, è opportuno stabilire norme tecniche adeguate per la raccolta e lo scambio di dati. Gli Stati membri dovrebbero essere responsabili della raccolta di dati sulle vendite e sull'impiego degli antimicrobici utilizzati negli animali sotto il coordinamento dell'Agenzia. È opportuno prevedere la possibilità di apportare ulteriori adeguamenti agli obblighi sulla raccolta dei dati quando le procedure negli Stati membri per la raccolta di dati sulle vendite e sull'uso di antimicrobici sono sufficientemente affidabili.
- (51) La maggior parte dei medicinali veterinari in commercio è stata autorizzata mediante procedure nazionali. La mancanza di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti per i medicinali veterinari autorizzati a livello nazionale in più di uno Stato membro crea ulteriori e inutili ostacoli alla circolazione dei medicinali veterinari all'interno dell'Unione. È necessario armonizzare tali riassunti delle caratteristiche dei prodotti, almeno per quanto riguarda la posologia, gli utilizzi e le avvertenze dei medicinali veterinari.

- (52) Al fine di ridurre gli oneri amministrativi e aumentare al massimo la disponibilità di medicinali veterinari negli Stati membri è opportuno stabilire norme semplificate sulle modalità di confezionamento e di etichettatura. Le informazioni fornite nel testo dovrebbero essere ridotte e, se possibile, potrebbero essere sviluppati e utilizzati pittogrammi e abbreviazioni come alternativa a tali informazioni testuali. I pittogrammi e le abbreviazioni dovrebbero essere standardizzati in tutta l'Unione. È opportuno fare attenzione affinché queste norme non compromettano la salute pubblica o la sanità animale o la sicurezza ambientale.
- (53) Dovrebbe essere possibile per gli Stati membri scegliere la lingua del testo utilizzato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichetta e nel foglietto illustrativo dei medicinali veterinari autorizzati sul loro territorio.
- (54) Allo scopo di aumentare la disponibilità dei medicinali veterinari nell'Unione, dovrebbe essere possibile rilasciare più di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario specifico allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello stesso Stato membro. In tal caso, tutte le caratteristiche relative al medicinale veterinario e i dati a sostegno delle domande presentate per il medicinale veterinario dovrebbero essere identici. L'utilizzo di domande multiple per un medicinale veterinario specifico non dovrebbe tuttavia servire a eludere i principi del mutuo riconoscimento e perciò questi tipi di domande dovrebbero essere presentati in diversi Stati membri nell'ambito del quadro procedurale per il mutuo riconoscimento.
- (55) Sono necessarie norme di farmacovigilanza per la protezione della salute pubblica e della sanità animale e dell'ambiente. La raccolta di informazioni sui sospetti eventi avversi dovrebbe contribuire all'impiego corretto dei medicinali veterinari.
- (56) Gli incidenti ambientali osservati in seguito alla somministrazione di un medicinale veterinario a un animale dovrebbero essere segnalati come sospetti eventi avversi. Tali incidenti possono consistere, per esempio, in un notevole aumento della contaminazione del suolo da una sostanza a livelli considerati dannosi per l'ambiente o in elevate concentrazioni di medicinali veterinari nell'acqua potabile prodotta da acque superficiali.
- (57) Le autorità competenti, l'Agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero incoraggiare e agevolare la segnalazione dei sospetti eventi avversi, in particolare da parte dei veterinari e degli altri professionisti del settore sanitario laddove tali eventi si verificano durante lo svolgimento delle loro funzioni, nonché agevolare il fatto che i veterinari ricevano adeguate informazioni in merito alle segnalazioni effettuate.
- (58) Alla luce dell'esperienza, è ormai evidente che è necessario adottare misure per migliorare il funzionamento del sistema di farmacovigilanza. Tale sistema dovrebbe integrare e monitorare i dati a livello di Unione. È nell'interesse dell'Unione garantire la coerenza dei sistemi di farmacovigilanza di tutti i medicinali veterinari autorizzati. Allo stesso tempo, è necessario tenere conto dei cambiamenti derivanti dall'armonizzazione internazionale delle definizioni, della terminologia e degli sviluppi tecnologici nel settore della farmacovigilanza.
- (59) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero essere responsabili della farmacovigilanza, al fine di assicurare la valutazione continua del rapporto beneficio/rischio dei medicinali veterinari che immettono sul mercato. Essi dovrebbero raccogliere le segnalazioni sui sospetti eventi avversi connessi ai loro medicinali veterinari, tra cui quelli riguardanti l'impiego non previsto nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata.
- (60) È necessario che le autorità condividano maggiormente l'utilizzo delle risorse e che sia migliorata l'efficienza del sistema di farmacovigilanza. I dati raccolti dovrebbero essere inseriti in un punto unico di segnalazione per garantire la condivisione delle informazioni. Le autorità competenti dovrebbero utilizzare tali dati per garantire la valutazione continua del rapporto beneficio/rischio dei medicinali veterinari in commercio.
- (61) In casi specifici oppure in considerazione della salute pubblica o della sanità animale, o dell'ambiente, è necessario integrare i dati sulla sicurezza e sull'efficacia disponibili al momento dell'autorizzazione con informazioni supplementari successive all'immissione del medicinale veterinario sul mercato. Pertanto, dovrebbe essere possibile imporre al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eseguire studi in seguito al rilascio dell'autorizzazione.
- (62) Si dovrebbe istituire una banca dati di farmacovigilanza a livello di Unione per raccogliere e integrare le informazioni sui sospetti eventi avversi per tutti i medicinali veterinari autorizzati nell'Unione. Tale banca dati dovrebbe migliorare l'individuazione dei sospetti eventi avversi nonché consentire e facilitare la sorveglianza nell'ambito della farmacovigilanza e la collaborazione tra le autorità competenti. Tale banca dati dovrebbe includere i meccanismi per lo scambio di dati con le banche dati di farmacovigilanza nazionali esistenti.



- (63) Le procedure che le autorità competenti e l'Agenzia adotteranno al fine di valutare le informazioni sui sospetti eventi avversi di cui ricevono segnalazione dovrebbero essere conformi alle misure relative alla buona pratica di farmacovigilanza che dovrebbero essere adottate dalla Commissione e, ove opportuno, dovrebbero basarsi su una norma comune derivata dagli attuali orientamenti della Commissione in materia di farmacovigilanza per i medicinali veterinari. La valutazione così effettuata dall'autorità competente o dall'Agenzia può costituire uno dei mezzi per determinare se vi sono cambiamenti del rapporto beneficio/rischio di tali medicinali veterinari. È opportuno, tuttavia, sottolineare che il «processo di gestione dei segnali» rappresenta lo standard di riferimento a tal fine e dovrebbe esservi accordata particolare attenzione. Tale processo di gestione dei segnali comprende compiti di rilevamento del segnale, convalida, conferma, analisi e definizione delle priorità, valutazione e raccomandazione di azioni da intraprendere.
- (64) È necessario esercitare un controllo su tutta la catena di distribuzione dei medicinali veterinari, dal fabbricante o importatore nell'Unione fino alla vendita all'utilizzatore finale. I medicinali veterinari provenienti da paesi terzi dovrebbero essere conformi alle stesse prescrizioni applicate ai medicinali veterinari fabbricati nell'Unione o a prescrizioni riconosciute almeno come equivalenti.
- (65) Il commercio parallelo di medicinali veterinari riguarda i prodotti oggetto di scambi commerciali da uno Stato membro all'altro e si distingue dalle importazioni in quanto queste ultime sono prodotti provenienti da paesi terzi che entrano nell'Unione. Il commercio parallelo di medicinali veterinari autorizzati secondo una procedura nazionale, decentralizzata, di riconoscimento reciproco o riconoscimento successivo dovrebbe essere disciplinato al fine di garantire che i principi della libera circolazione dei beni siano limitati solamente allo scopo di salvaguardare la salute pubblica e la sanità animale in modo armonizzato e nel rispetto della giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea («Corte di giustizia»). Tutte le procedure amministrative messe in atto in tale contesto non dovrebbero introdurre un onere eccessivo. In particolare, qualsiasi approvazione di tale licenza per il commercio parallelo dovrebbe basarsi su una procedura semplificata.
- (66) Al fine di facilitare la circolazione dei medicinali veterinari ed evitare che controlli effettuati in uno Stato membro vengano ripetuti in altri, si dovrebbero applicare prescrizioni minime ai medicinali veterinari fabbricati nei paesi terzi o importati da tali paesi.
- (67) La qualità dei medicinali veterinari fabbricati nell'Unione dovrebbe essere garantita mediante l'obbligo della conformità ai principi della buona pratica di fabbricazione per i medicinali, a prescindere dalla loro destinazione finale.
- (68) La buona pratica di fabbricazione ai fini del presente regolamento dovrebbe tener conto delle norme dell'Unione e delle norme internazionali relative al benessere degli animali nel caso di sostanze attive preparate a partire da animali. Le misure atte a impedire o a ridurre al minimo gli scarichi di sostanze attive nell'ambiente dovrebbero essere altresì prese in considerazione. Tali misure dovrebbero essere adottate soltanto in seguito a una valutazione del loro impatto.
- (69) Al fine di assicurare l'applicazione uniforme dei principi della buona pratica di fabbricazione e della buona pratica di distribuzione, l'elaborazione delle procedure dell'Unione per le ispezioni e lo scambio di informazioni dovrebbe servire da base per le autorità competenti al momento di effettuare controlli sui fabbricanti e sui distributori all'ingrosso.
- (70) Sebbene i medicinali veterinari immunologici inattivati, di cui all'articolo 2, paragrafo 3, dovrebbero essere fabbricati conformemente ai principi della buona pratica di fabbricazione, gli orientamenti dettagliati sulla buona pratica di fabbricazione dovrebbero essere elaborati in modo specifico per tali prodotti in quanto essi sono fabbricati in modo diverso dai medicinali preparati industrialmente. Ciò ne preserverebbe la qualità senza ostacolarne la fabbricazione e la disponibilità.
- (71) Le società dovrebbero disporre di un'autorizzazione per poter distribuire all'ingrosso i medicinali veterinari e dovrebbero rispettare i principi della buona pratica di distribuzione, in modo da garantire che tali medicinali siano immagazzinati, trasportati e manipolati adeguatamente. Gli Stati membri dovrebbero avere la responsabilità di assicurare che tali condizioni siano soddisfatte. Le autorizzazioni dovrebbero essere valide in tutta l'Unione e dovrebbero, altresì, essere obbligatorie in caso di commercio parallelo in medicinali veterinari.
- (72) Al fine di garantire la trasparenza dovrebbe essere creata una banca dati a livello dell'Unione con lo scopo di pubblicare un elenco dei distributori all'ingrosso giudicati conformi alla normativa applicabile dell'Unione a seguito di un'ispezione da parte delle autorità competenti di uno Stato membro.
- (73) Le condizioni che regolano la fornitura di medicinali veterinari al pubblico dovrebbero essere armonizzate nell'Unione. I medicinali veterinari dovrebbero essere forniti soltanto da persone autorizzate dallo Stato membro in cui sono stabilite. Allo stesso tempo, al fine di migliorare l'accesso ai medicinali veterinari nell'Unione, i rivenditori al dettaglio autorizzati a vendere medicinali veterinari dall'autorità competente dello Stato membro in cui sono

stabiliti dovrebbero avere il permesso di vendere a distanza medicinali veterinari non soggetti a prescrizione medica agli acquirenti di altri Stati membri. Tuttavia, tenuto conto del fatto che in alcuni Stati membri è prassi corrente vendere a distanza anche i medicinali veterinari soggetti a prescrizione, gli Stati membri dovrebbero essere autorizzati a continuare tale pratica a determinate condizioni e sul loro territorio. In tali casi, gli Stati membri dovrebbero adottare misure adeguate per evitare le conseguenze indesiderate di tale pratica e definire sanzioni adeguate.

- (74) I veterinari dovrebbero sempre rilasciare una prescrizione veterinaria quando forniscono un medicinale veterinario soggetto unicamente a prescrizione e non lo somministrano direttamente. Nel caso in cui i veterinari somministrano direttamente tali medicinali, è opportuno lasciare che siano le disposizioni nazionali a specificare se deve essere rilasciata una prescrizione veterinaria. Tuttavia, i veterinari dovrebbero sempre tenere registrazioni dei medicinali che hanno somministrato.
- (75) La vendita illegale di medicinali veterinari al pubblico a distanza può rappresentare una minaccia per la salute pubblica e la sanità animale, dato che in questo modo possono arrivare al pubblico medicinali contraffatti o substandard. È necessario far fronte a tale minaccia. È opportuno tener conto del fatto che le condizioni specifiche per la fornitura di medicinali al pubblico non sono state armonizzate a livello dell'Unione e pertanto gli Stati membri possono imporre condizioni per la fornitura dei medicinali al pubblico nell'ambito dei limiti fissati dal trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE).
- (76) Esaminando la compatibilità delle condizioni di fornitura dei medicinali con la normativa dell'Unione, la Corte di giustizia ha riconosciuto, nel contesto dei medicinali per uso umano, il carattere del tutto particolare dei medicinali, i cui effetti terapeutici li distinguono sostanzialmente dalle altre merci. La Corte di giustizia ha inoltre stabilito che la salute e la vita delle persone occupano il primo posto tra i beni e gli interessi protetti dal TFUE e che spetta agli Stati membri decidere il livello di protezione che desiderano garantire alla salute pubblica e il modo con cui intendono conseguire tale obiettivo. Dato che tale livello può variare da uno Stato membro all'altro, occorre riconoscere agli Stati membri un margine discrezionale per quanto riguarda le condizioni di fornitura dei medicinali al pubblico sul loro territorio. Gli Stati membri dovrebbero pertanto poter assoggettare la fornitura dei medicinali messi in vendita a distanza per mezzo dei servizi della società dell'informazione al rispetto di condizioni giustificate dalla protezione della salute pubblica o la sanità animale. Tali condizioni non dovrebbero limitare in modo indebito il funzionamento del mercato interno. In tale contesto, gli Stati membri dovrebbero poter subordinare la fornitura di medicinali veterinari tramite il commercio al dettaglio al rispetto di condizioni più rigorose, giustificate dalla tutela della salute pubblica, della sanità animale o dell'ambiente, purché tali condizioni siano proporzionate al rischio e non limitino in modo indebito il funzionamento del mercato interno.
- (77) Al fine di garantire parametri elevati e la sicurezza dei medicinali veterinari messi in vendita a distanza, il pubblico dovrebbe essere aiutato a identificare i siti web che offrono legalmente questi medicinali. Si dovrebbe creare un logo comune, riconoscibile in tutta l'Unione, che consenta l'identificazione dello Stato membro in cui è stabilita la persona che mette in vendita medicinali veterinari a distanza. La Commissione dovrebbe provvedere alla progettazione di tale logo comune. I siti web che mettono in vendita al pubblico medicinali veterinari a distanza dovrebbero essere collegati al sito web dell'autorità competente interessata. I siti web delle autorità competenti degli Stati membri, nonché quello dell'Agenzia, dovrebbero fornire una spiegazione sull'utilizzo del logo comune. Tutti questi siti web dovrebbero essere collegati tra loro per fornire al pubblico informazioni esaurienti.
- (78) Negli Stati membri dovrebbero continuare a essere applicati sistemi per lo smaltimento dei rifiuti relativi ai medicinali veterinari, al fine di controllare i rischi che questi prodotti potrebbero comportare per la protezione della salute pubblica e della sanità animale o dell'ambiente.
- (79) La pubblicità, anche di medicinali non soggetti a prescrizione veterinaria, potrebbe influire sulla salute pubblica e sulla sanità animale e causare una distorsione della concorrenza. Pertanto, la pubblicità sui medicinali veterinari dovrebbe rispettare determinati criteri. Le persone abilitate a prescrivere o fornire medicinali veterinari possono valutare in modo appropriato le informazioni fornite nella pubblicità grazie alla loro conoscenza, formazione ed esperienza in materia di salute animale. Per le persone che non sono in grado di valutare correttamente il rischio associato all'impiego dei medicinali veterinari, la pubblicità può indurre a un uso scorretto o a un consumo eccessivo dei medicinali, dannoso per la salute pubblica o la sanità animale, o per l'ambiente. Tuttavia, al fine di preservare lo stato di salute degli animali nel loro territorio, gli Stati membri dovrebbero poter consentire, in condizioni particolari, la pubblicità dei medicinali veterinari immunologici rivolta ai detentori di animali professionisti.
- (80) Per quanto riguarda la pubblicità dei medicinali veterinari, l'esperienza degli Stati membri ha dimostrato che è necessario porre l'accento sulla distinzione tra mangimi e biocidi, da un lato, e medicinali veterinari, dall'altro, poiché tale distinzione è spesso rappresentata in modo ingannevole nella pubblicità.

- (81) Le norme sulla pubblicità contenute nel presente regolamento sono da considerarsi norme specifiche che integrano le norme generali previste dalla direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(11)</sup>.
- (82) Se i medicinali sono autorizzati in uno Stato membro e sono stati prescritti in tale Stato membro per un singolo animale o gruppo di animali da un veterinario, dovrebbe essere possibile, in linea di principio, che tale prescrizione veterinaria venga riconosciuta e che il medicinale venga dispensato in un altro Stato membro. L'eliminazione degli ostacoli normativi e amministrativi a questo riconoscimento non dovrebbe incidere sui casi in cui i veterinari hanno il dovere professionale o etico di rifiutare di dispensare il medicinale indicato nella prescrizione.
- (83) L'applicazione del principio di riconoscimento delle prescrizioni veterinarie dovrebbe essere agevolata dall'adozione di un modello di prescrizione, in cui figurano le informazioni essenziali necessarie a garantire l'uso sicuro ed efficace del medicinale. Nulla dovrebbe impedire agli Stati membri di includere altri elementi nelle loro prescrizioni veterinarie, a condizione che ciò non impedisca il riconoscimento delle prescrizioni veterinarie rilasciate in altri Stati membri.
- (84) Le informazioni sui medicinali veterinari sono essenziali per consentire ai professionisti sanitari, alle autorità e alle società di prendere decisioni informate. Un aspetto fondamentale è la creazione di una banca dati dell'Unione che dovrebbe riunire le informazioni sulle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate nell'Unione. Tale banca dati dovrebbe migliorare la trasparenza generale, razionalizzare e facilitare il flusso di informazioni tra le autorità ed evitare la moltiplicazione degli obblighi di informazione.
- (85) I controlli per la verifica della conformità ai requisiti normativi sono di fondamentale importanza per garantire che gli obiettivi del presente regolamento siano effettivamente conseguiti in tutta l'Unione. Le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero quindi avere il potere di effettuare ispezioni in tutte le fasi di produzione, distribuzione e impiego dei medicinali veterinari. Per migliorare l'efficacia delle ispezioni, le autorità competenti dovrebbero avere la possibilità di effettuare ispezioni senza preavviso.
- (86) La frequenza dei controlli dovrebbe essere stabilita dalle autorità competenti tenendo conto del rischio e del livello di conformità previsto in diverse situazioni. Tale approccio dovrebbe permettere alle autorità competenti di destinare le risorse a situazioni in cui il rischio è più elevato. In alcuni casi i controlli dovrebbero però essere eseguiti a prescindere dal livello del rischio o della mancata conformità prevista, per esempio prima del rilascio di un'autorizzazione alla fabbricazione.
- (87) In certi casi le carenze del sistema di controllo degli Stati membri possono ostacolare notevolmente il conseguimento degli obiettivi del presente regolamento e far sì che sorgano rischi per la salute pubblica e la sanità animale e per l'ambiente. Per assicurare un approccio armonizzato per i controlli in tutta l'Unione, la Commissione dovrebbe poter effettuare audit negli Stati membri al fine di verificare il funzionamento dei sistemi di controllo nazionali. Tali audit dovrebbero essere realizzati in modo da evitare qualsiasi inutile onere amministrativo e, nella misura del possibile, dovrebbero essere coordinati con gli audit degli Stati membri ed eventuali altri audit della Commissione che devono essere effettuati ai sensi del regolamento (UE) 2017/625 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(12)</sup>.
- (88) Allo scopo di garantire trasparenza, imparzialità e coerenza a livello dei provvedimenti di applicazione adottati dagli Stati membri, è necessario che questi ultimi stabiliscano un quadro appropriato di sanzioni che permetta di imporre sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive in caso di mancata conformità con il presente regolamento, poiché da essa possono derivare danni per la salute pubblica e la sanità animale, e per l'ambiente.
- (89) Le società e le autorità si trovano spesso di fronte alla necessità di distinguere tra medicinali veterinari, additivi per mangimi, biocidi e altri prodotti. Al fine di evitare incoerenze nel trattamento di questi prodotti, accrescere la certezza del diritto e facilitare il processo di decisione degli Stati membri, dovrebbe essere istituito un gruppo di coordinamento degli Stati membri, con il compito, tra l'altro, di fornire caso per caso una raccomandazione che indichi se un prodotto rientra nella definizione di medicinale veterinario. Per garantire la certezza del diritto la Commissione può decidere se uno specifico prodotto è un medicinale veterinario.

<sup>(11)</sup> Direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, concernente la pubblicità ingannevole e comparativa (GU L 376 del 27.12.2006, pag. 21).

<sup>(12)</sup> Regolamento (UE) 2017/625 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 marzo 2017, relativo ai controlli ufficiali e alle altre attività ufficiali effettuati per garantire l'applicazione della legislazione sugli alimenti e sui mangimi, delle norme sulla salute e sul benessere degli animali, sulla sanità delle piante nonché sui prodotti fitosanitari, recante modifica dei regolamenti (CE) n. 999/2001, (CE) n. 396/2005, (CE) n. 1069/2009, (CE) n. 1107/2009, (UE) n. 1151/2012, (UE) n. 652/2014, (UE) 2016/429 e (UE) 2016/2031 del Parlamento europeo e del Consiglio, dei regolamenti (CE) n. 1/2005 e (CE) n. 1099/2009 del Consiglio e delle direttive 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE e 2008/120/CE del Consiglio, e che abroga i regolamenti (CE) n. 854/2004 e (CE) n. 882/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, le direttive 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE e 97/78/CE del Consiglio e la decisione 92/438/CEE del Consiglio (regolamento sui controlli ufficiali) (GU L 95 del 7.4.2017, pag. 1).

- (90) Tenuto conto delle caratteristiche peculiari dei medicinali veterinari omeopatici, in particolare dei costituenti di tali prodotti, è opportuno stabilire una speciale procedura di registrazione semplificata e prevedere disposizioni specifiche per i foglietti illustrativi di alcuni medicinali veterinari omeopatici immessi sul mercato senza indicazioni. L'aspetto qualitativo dei medicinali omeopatici è indipendente dal loro impiego e pertanto non dovrebbero essere applicate a tali prodotti disposizioni specifiche per quanto riguarda le norme e i requisiti di qualità necessari. Inoltre, sebbene l'utilizzo dei medicinali veterinari omeopatici autorizzati ai sensi del presente regolamento sia disciplinato analogamente ad altri medicinali veterinari autorizzati, l'utilizzo di medicinali veterinari omeopatici registrati non è contemplato dal presente regolamento. L'uso di tali medicinali veterinari omeopatici registrati è pertanto soggetto alle disposizioni nazionali, anche per quanto riguarda i medicinali omeopatici registrati ai sensi della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(13)</sup>.
- (91) Allo scopo di proteggere la salute pubblica e la sanità animale e l'ambiente, le attività, i servizi e i compiti attribuiti all'Agenzia nel presente regolamento dovrebbero essere finanziati adeguatamente. Tali attività, servizi e compiti dovrebbero essere finanziati mediante tariffe applicate dall'Agenzia a carico delle imprese. Tali tariffe non dovrebbero però pregiudicare il diritto degli Stati membri di riscuotere tasse per le attività e i compiti eseguiti a livello nazionale.
- (92) È generalmente accettato che i requisiti esistenti, riguardanti la documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali veterinari presentata all'atto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, specificati nell'allegato I della direttiva 2001/82/CE quale modificata da ultimo dalla direttiva 2009/9/CE della Commissione <sup>(14)</sup>, funzionano sufficientemente bene nella pratica. Non vi è pertanto alcuna urgente necessità di modificare in modo sostanziale detti requisiti. È tuttavia necessario adeguarli al fine di rispondere alle discrepanze identificate con il progresso scientifico internazionale o gli ultimi sviluppi, compresi gli orientamenti della VICH, dell'OMS, le norme dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE), tenendo conto anche della necessità di elaborare requisiti specifici riguardanti i medicinali veterinari per terapie innovative, evitando nel contempo una profonda revisione delle attuali disposizioni, in particolare non alterandone la struttura.
- (93) Al fine, tra l'altro, di adeguare il presente regolamento ai progressi scientifici del settore, di esercitare efficacemente i poteri di vigilanza della Commissione e di introdurre nell'Unione norme armonizzate, dovrebbe essere delegato alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 TFUE, per stabilire i criteri per la designazione degli antimicrobici da riservare alla cura di determinate infezioni umane; stabilire i requisiti per la raccolta dei dati sui medicinali antimicrobici, le norme sui metodi di raccolta e la garanzia della qualità; stabilire le norme volte a garantire l'impiego efficace e sicuro dei medicinali veterinari autorizzati e prescritti per somministrazione orale attraverso canali diversi dai mangimi medicati; fornire informazioni sul contenuto e il formato delle informazioni sulla specie equina nel documento unico di identificazione a vita; modificare le norme relative al periodo di recesso alla luce delle nuove prove scientifiche; fornire le necessarie norme dettagliate sull'applicazione, da parte degli operatori nei paesi terzi, delle disposizioni riguardanti il divieto dell'uso di medicinali antimicrobici allo scopo di promuovere la crescita o massimizzare il rendimento, e il divieto dell'uso di antimicrobici designati; stabilire la procedura per l'imposizione di sanzioni o penali di mora, nonché le condizioni e i metodi di riscossione; e modificare l'allegato II al fine di a) adeguare i requisiti riguardanti la documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali veterinari ai progressi tecnici e scientifici e ii) raggiungere un livello di dettaglio sufficiente tale da garantire certezza del diritto e armonizzazione nonché eventuali necessari aggiornamenti. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti, nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» del 13 aprile 2016 <sup>(15)</sup>. In particolare, al fine di garantire la parità di partecipazione alla preparazione degli atti delegati, il Parlamento europeo e il Consiglio ricevono tutti i documenti contemporaneamente agli esperti degli Stati membri, e i loro esperti hanno sistematicamente accesso alle riunioni dei gruppi di esperti della Commissione incaricati della preparazione di tali atti delegati.
- (94) È opportuno attribuire alla Commissione competenze di esecuzione al fine di garantire condizioni uniformi di esecuzione del presente regolamento. È altresì opportuno che tali competenze siano esercitate ai sensi del regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(16)</sup>.

<sup>(13)</sup> Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

<sup>(14)</sup> Direttiva 2009/9/CE della Commissione, del 10 febbraio 2009, che modifica la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 44 del 14.2.2009, pag. 10).

<sup>(15)</sup> GU L 123 del 12.5.2016, pag. 1.

<sup>(16)</sup> Regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 febbraio 2011, che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione (GU L 55 del 28.2.2011, pag. 13).

- (95) Quando prestano servizi in un altro Stato membro, i veterinari dovrebbero seguire le norme nazionali in vigore nello Stato membro ospitante ai sensi della direttiva 2005/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(17)</sup> e della direttiva 2006/123/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(18)</sup>.
- (96) Tenuto conto delle principali modifiche che dovrebbero essere apportate alle norme vigenti e allo scopo di migliorare il funzionamento del mercato interno, un regolamento è lo strumento giuridico appropriato per sostituire la direttiva 2001/82/CE, al fine di stabilire norme chiare, dettagliate e direttamente applicabili. Un regolamento garantisce, inoltre, che le prescrizioni giuridiche siano attuate contemporaneamente e in maniera armonizzata in tutta l'Unione.
- (97) Poiché gli obiettivi del presente regolamento, vale a dire la fissazione di norme sui medicinali veterinari che garantiscano la protezione della salute umana e della sanità animale e dell'ambiente nonché il funzionamento del mercato interno, non possono essere conseguiti in misura sufficiente dagli Stati membri ma, a motivo dei loro effetti, possono essere conseguiti meglio a livello di Unione, quest'ultima può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato sull'Unione europea. Il presente regolamento si limita a quanto è necessario per conseguire tali obiettivi in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo,

HANNO ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

#### CAPO I

### OGGETTO, AMBITO DI APPLICAZIONE E DEFINIZIONI

#### Articolo 1

##### Oggetto

Il presente regolamento stabilisce norme in materia di immissione sul mercato, fabbricazione, importazione, esportazione, fornitura, distribuzione, farmacovigilanza, controllo e impiego dei medicinali veterinari.

#### Articolo 2

##### Ambito di applicazione

1. Il presente regolamento si applica ai medicinali veterinari preparati industrialmente o con un metodo che comporta un processo industriale e destinati a essere immessi sul mercato.
2. Oltre che ai prodotti di cui al paragrafo 1 del presente articolo, gli articoli 94 e 95 si applicano anche alle sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari.
3. Oltre ai prodotti di cui al paragrafo 1 del presente articolo, gli articoli 94, 105, 108, 117, 120, 123 e 134 si applicano anche ai medicinali veterinari immunologici inattivati, fabbricati da patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali in un'unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica.
4. In deroga ai paragrafi 1 e 2 del presente articolo, soltanto gli articoli 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 e la sezione 5 del capo IV si applicano ai medicinali veterinari autorizzati ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 6.
5. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, gli articoli da 5 a 15, da 17 a 33, da 35 a 54, da 57 a 72, da 82 a 84, 95, 98, 106, 107, 110, da 112 a 116, 128, 130 e 136 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici che sono registrati ai sensi dell'articolo 86.
6. Oltre ai prodotti di cui al paragrafo 1 del presente articolo, il capo VII si applica anche a:
  - a) sostanze che hanno proprietà anaboliche, antinfettive, antiparassitarie, antinfiammatorie, ormonali, stupefacenti o psicotrope e che possono essere utilizzate negli animali;
  - b) medicinali veterinari preparati in farmacia o da una persona autorizzata a tal fine dalla normativa nazionale, conformemente a una prescrizione veterinaria per un singolo animale o un piccolo gruppo di animali («formula magistrale»);
  - c) medicinali preparati in farmacia conformemente alle indicazioni di una farmacopea e destinati a essere forniti direttamente all'utilizzatore finale («formula officinale»). Tale formula officinale è soggetta a una prescrizione veterinaria nel caso di utilizzo in animali destinati alla produzione di alimenti.

<sup>(17)</sup> Direttiva 2005/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 settembre 2005, relativa al riconoscimento delle qualifiche professionali (GU L 255 del 30.9.2005, pag. 22).

<sup>(18)</sup> Direttiva 2006/123/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativa ai servizi nel mercato interno (GU L 376 del 27.12.2006, pag. 36).

7. Il presente regolamento non si applica a:
- medicinali veterinari contenenti cellule o tessuti autologhi o allogenici che non sono stati sottoposti a un processo industriale;
  - medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;
  - additivi per mangimi quali definiti all'articolo 2, paragrafo 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(19)</sup>;
  - medicinali veterinari destinati ad attività di ricerca e di sviluppo;
  - mangimi medicati e prodotti intermedi quali definiti all'articolo 3, paragrafo 2, lettere a) e b), del regolamento (UE) 2019/4.
8. Il presente regolamento fa salve le disposizioni nazionali sulle tariffe, tranne per quanto riguarda la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio.
9. Il presente regolamento non impedisce a uno Stato membro di mantenere o di introdurre nel proprio territorio eventuali misure di controllo nazionali che ritiene appropriate in materia di sostanze stupefacenti e psicotrope.

#### Articolo 3

#### Conflitto di leggi

- Qualora un medicinale veterinario di cui all'articolo 2, paragrafo 1, del presente regolamento rientri anche nell'ambito di applicazione del regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(20)</sup> o del regolamento (CE) n. 1831/2003, e vi sia un conflitto tra il presente regolamento e il regolamento (UE) n. 528/2012 o il regolamento (CE) n. 1831/2003, prevale il presente regolamento.
- Ai fini del paragrafo 1 del presente articolo, la Commissione può, mediante atti di esecuzione, adottare decisioni che stabiliscono se uno specifico prodotto o gruppo di prodotti è da considerarsi un medicinale veterinario. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### Articolo 4

#### Definizioni

Ai fini del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni:

- «medicinale veterinario»: qualsiasi sostanza o associazione di sostanze che soddisfi almeno una delle seguenti condizioni:
  - è presentata come avente proprietà per il trattamento o la prevenzione delle malattie degli animali;
  - è destinata a essere utilizzata sugli animali, o somministrata agli animali, allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica;
  - è destinata a essere utilizzata sull'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica;
  - è destinata a essere utilizzata per l'eutanasia degli animali;
- «sostanza»: qualsiasi materia di origine:
  - umana,
  - animale,
  - vegetale,
  - chimica;
- «sostanza attiva»: ogni sostanza o miscela di sostanze destinata a essere usata nella fabbricazione di un medicinale veterinario e che diventa, se impiegata nella sua produzione, un principio attivo di detto medicinale;
- «eccipiente»: qualsiasi componente di un medicinale veterinario diverso da una sostanza attiva o dal materiale di confezionamento;

<sup>(19)</sup> Regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2003, sugli additivi destinati all'alimentazione animale (GUL 268 del 18.10.2003, pag. 29).

<sup>(20)</sup> Regolamento (UE) No 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012, relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi (GUL 167 del 27.6.2012, pag. 1).

- 5) «medicinale veterinario immunologico»: un medicinale veterinario destinato a essere somministrato a un animale al fine di produrre un'immunità attiva o passiva o di diagnosticarne lo stato di immunità;
- 6) «medicinale veterinario biologico»: un medicinale veterinario nel quale una sostanza attiva è una sostanza biologica;
- 7) «sostanza biologica»: una sostanza prodotta o estratta da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una combinazione di prove fisiche, chimiche e biologiche, nonché la conoscenza del processo di produzione e il suo controllo;
- 8) «medicinale veterinario di riferimento»: un medicinale veterinario autorizzato ai sensi degli articoli 44, 47, 49, 52, 53 o 54 di cui all'articolo 5, paragrafo 1, sulla base di una domanda presentata ai sensi dell'articolo 8;
- 9) «medicinale veterinario generico»: un medicinale veterinario che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa delle sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale veterinario di riferimento, e riguardo al quale è dimostrata una bioequivalenza con il medicinale veterinario di riferimento;
- 10) «medicinale veterinario omeopatico»: un medicinale veterinario preparato con ceppi omeopatici secondo una procedura di fabbricazione omeopatica descritta nella farmacopea europea o, in mancanza di tale descrizione, nelle farmacopee ufficiali degli Stati membri;
- 11) «resistenza agli antimicrobici»: la capacità dei microrganismi di sopravvivere o crescere in presenza di una concentrazione di un agente antimicrobico che è generalmente sufficiente a inibire o uccidere microrganismi della stessa specie;
- 12) «antimicrobico»: qualsiasi sostanza con un'azione diretta sui microrganismi, utilizzata per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive, che comprende gli antibiotici, gli antivirali, gli antimicotici e gli antiprotozoari;
- 13) «antiparassitario»: una sostanza che uccide i parassiti o ne interrompe lo sviluppo, utilizzata per il trattamento o la prevenzione di infezioni, infestazioni o malattie causate o trasmesse da parassiti, incluse le sostanze con proprietà repellenti;
- 14) «antibiotico»: qualsiasi sostanza con un'azione diretta sui batteri, che è utilizzata per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive;
- 15) «metafilassi»: la somministrazione di un medicinale a un gruppo di animali, a seguito di diagnosi di una malattia clinica in una parte del gruppo, allo scopo di trattare gli animali clinicamente malati e di controllare la diffusione della malattia negli animali a stretto contatto e a rischio, e che possono già essere infetti a livello subclinico;
- 16) «profilassi»: la somministrazione di un medicinale a un animale o a un gruppo di animali prima che si manifestino i segni clinici della malattia, al fine di prevenire l'insorgenza di una malattia o di un'infezione;
- 17) «sperimentazione clinica»: uno studio volto a esaminare, in condizioni di campo, la sicurezza o l'efficacia di un medicinale veterinario, in condizioni normali di allevamento o nell'ambito di una normale prassi veterinaria, allo scopo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una sua modifica;
- 18) «studio preclinico»: uno studio che non rientra nella definizione di sperimentazione clinica, volto a esaminare la sicurezza o l'efficacia di un medicinale veterinario, allo scopo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una sua modifica;
- 19) «rapporto beneficio/rischio»: una valutazione degli effetti positivi del medicinale veterinario in relazione ai seguenti rischi legati al suo impiego:
  - a) rischi relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale veterinario per la salute pubblica o la sanità animale;
  - b) rischi di effetti indesiderati sull'ambiente;
  - c) rischi relativi allo sviluppo della resistenza;
- 20) «denominazione comune»: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) per una sostanza, oppure, se questa non esiste, la denominazione generalmente utilizzata;
- 21) «denominazione del medicinale veterinario»: un nome di fantasia che non può confondersi con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica corredata di un marchio commerciale o del nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 22) «dosaggio»: il contenuto di sostanze attive in un medicinale veterinario, espresso quantitativamente per unità posologica, unità di volume o unità di peso, secondo la forma farmaceutica;

- 23) «autorità competente»: un'autorità designata da uno Stato membro ai sensi dell'articolo 137;
- 24) «etichettatura»: informazioni sul confezionamento primario o sul confezionamento esterno;
- 25) «confezionamento primario»: il contenitore o qualsiasi altra forma di confezionamento a contatto diretto con il medicinale veterinario;
- 26) «confezionamento esterno»: l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario;
- 27) «foglietto illustrativo»: un foglietto di documentazione relativo a un medicinale veterinario contenente informazioni per garantirne l'impiego sicuro ed efficace;
- 28) «lettera di accesso»: un documento originale, firmato dal proprietario dei dati o dal suo rappresentante, in cui si dichiara che i dati possono essere utilizzati a vantaggio del richiedente nelle relazioni con le autorità competenti, con l'Agenzia europea per i medicinali, istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 («Agenzia») o con la Commissione ai fini del presente regolamento;
- 29) «mercato limitato»: un mercato riservato a uno dei seguenti tipi di medicinale:
  - a) medicinali veterinari per il trattamento o la prevenzione di malattie che si manifestano raramente o in aree geografiche limitate;
  - b) medicinali veterinari destinati a specie animali diverse da bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti;
- 30) «farmacovigilanza»: la scienza e le attività relative all'individuazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli eventi avversi sospetti o di altri problemi correlati a un medicinale;
- 31) «fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza»: una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza utilizzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione a uno o più medicinali veterinari autorizzati;
- 32) «controllo»: qualsiasi attività effettuata da un'autorità competente per la verifica del rispetto del presente regolamento;
- 33) «prescrizione veterinaria»: un documento rilasciato da un veterinario per un medicinale veterinario o per un medicinale per uso umano destinato a essere usato per gli animali;
- 34) «tempo di attesa»: il periodo minimo tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario a un animale e la produzione di alimenti ottenuti da tale animale, che, in condizioni d'impiego normali, è necessario per garantire che tali alimenti non contengano residui in quantità nocive per la salute pubblica;
- 35) «immissione sul mercato»: la prima messa a disposizione di un medicinale veterinario sull'intero mercato dell'Unione o in uno o più Stati membri, a seconda dei casi;
- 36) «distribuzione all'ingrosso»: tutte le attività che consistono nel reperire, detenere, fornire o esportare medicinali veterinari a fini di lucro o meno, diverse dalla fornitura al dettaglio di medicinali veterinari al pubblico;
- 37) «specie acquatiche»: specie di cui all'articolo 4, punto 3, del regolamento (UE) 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(21)</sup>;
- 38) «animali destinati alla produzione di alimenti»: animali destinati alla produzione di alimenti, quali definiti all'articolo 2, lettera b), del regolamento (CE) n. 470/2009;
- 39) «variazione»: una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario di cui all'articolo 36;
- 40) «pubblicità dei medicinali veterinari»: la realizzazione di una rappresentazione, in qualsiasi forma, in relazione ai medicinali veterinari, allo scopo di promuovere la fornitura, la distribuzione, la vendita, la prescrizione o l'uso di medicinali veterinari, e che comprende anche le forniture di campioni e le sponsorizzazioni;
- 41) «processo di gestione dei segnali»: un processo per effettuare la sorveglianza attiva dei dati di farmacovigilanza relativi ai medicinali veterinari per valutare i dati di farmacovigilanza e determinare se vi sono cambiamenti del rapporto beneficio/rischio di tali medicinali veterinari, al fine di individuare i rischi per la salute pubblica o la sanità animale o per la tutela dell'ambiente;

<sup>(21)</sup> Regolamento (UE) 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2016, relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale («normativa in materia di sanità animale») (GU L 84 del 31.3.2016, pag. 1).



- 42) «grave rischio potenziale per la salute umana o la sanità animale o per l'ambiente»: una situazione in cui sussiste una probabilità significativamente elevata che gravi rischi risultanti dall'uso di un medicinale veterinario abbiano effetti sulla salute pubblica o sulla sanità animale o sull'ambiente;
- 43) «medicinale veterinario per terapie innovative»:
- a) un medicinale veterinario specificamente concepito per la terapia genica, la medicina rigenerativa, l'ingegneria tissutale, la terapia con emoderivati, la terapia fagica;
  - b) un medicinale veterinario derivante dalle nanotecnologie; o
  - c) qualsiasi altra terapia che è considerata un settore nascente nella medicina veterinaria;
- 44) «unità epidemiologica»: un'unità epidemiologica quale definita all'articolo 4, punto 39, del regolamento (UE) 2016/429.

## CAPO II

### AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO – DISPOSIZIONI GENERALI E NORME SULLE DOMANDE

#### Sezione 1

### Disposizioni generali

#### Articolo 5

#### **Autorizzazioni all'immissione in commercio**

1. Un medicinale veterinario è immesso sul mercato soltanto se è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio di tale prodotto da parte di un'autorità competente o della Commissione, a seconda dei casi, ai sensi degli articoli 44, 47, 49, 52, 53 o 54.
2. Un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario è valida per un periodo illimitato.
3. Le decisioni di rilascio, diniego, sospensione, revoca o modifica mediante variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono rese pubbliche.
4. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario è rilasciata solo a un richiedente stabilito nell'Unione. Il requisito di essere stabiliti nell'Unione si applica anche ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.
5. Un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario destinato a uno o più specie animali destinate alla produzione di alimenti può essere concessa solo se la sostanza farmacologicamente attiva è autorizzata ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e di tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo per la specie animale interessata.
6. Nel caso di medicinali veterinari destinati a essere utilizzati per gli animali tenuti esclusivamente come animali da compagnia: animali d'acquario o di stagno, pesci ornamentali, uccelli domestici, piccioni viaggiatori, animali da terrario, piccoli roditori, furetti e conigli, gli Stati membri possono consentire talune esenzioni dal presente articolo, purché detti medicinali veterinari non siano soggetti a prescrizione veterinaria e purché siano adottate tutte le misure necessarie per evitare l'impiego non autorizzato di tali medicinali veterinari per altri animali.

#### Articolo 6

#### **Presentazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio**

1. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio sono presentate all'autorità competente nei casi in cui riguardano il rilascio di autorizzazioni all'immissione in commercio mediante una delle seguenti procedure:
  - a) la procedura nazionale di cui agli articoli 46 e 47;
  - b) la procedura decentrata di cui agli articoli 48 e 49;
  - c) la procedura di mutuo riconoscimento di cui agli articoli 51 e 52;
  - d) la procedura di riconoscimento successivo di cui all'articolo 53.
2. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio sono presentate all'Agenzia qualora riguardino il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio secondo la procedura centralizzata di cui agli articoli da 42 a 45.

3. Le domande di cui ai paragrafi 1 e 2 sono presentate per via elettronica utilizzando i formati forniti dall'Agenzia.
4. Il richiedente è responsabile della correttezza delle informazioni e della documentazione fornite con la propria domanda.
5. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, notifica al richiedente, entro 15 giorni dal ricevimento della domanda, se sono state presentate tutte le informazioni e la documentazione di cui all'articolo 8 e se la domanda è valida.
6. Qualora l'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, ritenga che la domanda sia incompleta, ne informa il richiedente e fissa un termine per la presentazione delle informazioni e della documentazione mancanti. Se il richiedente non fornisce le informazioni e la documentazione mancanti entro il termine fissato, la domanda è considerata ritirata.
7. Se il richiedente non fornisce una traduzione completa della documentazione richiesta entro un termine di sei mesi dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 49, paragrafo 7, all'articolo 52, paragrafo 8, o all'articolo 53, paragrafo 2, la domanda è considerata ritirata.

#### Articolo 7

##### Lingue

1. La lingua o le lingue del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle informazioni sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo sono una lingua o le lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale veterinario è messo a disposizione sul mercato, se non diversamente stabilito dallo Stato membro.
2. I medicinali veterinari possono essere etichettati in diverse lingue.

#### Sezione 2

### Requisiti del fascicolo

#### Articolo 8

##### Dati da presentare con la domanda

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene i seguenti elementi:
  - a) le informazioni di cui all'allegato I;
  - b) la documentazione tecnica necessaria per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario conformemente ai requisiti di cui all'allegato II;
  - c) una sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.
2. Se la domanda riguarda un medicinale veterinario antimicrobico, oltre alle informazioni e alla documentazione tecnica e alla sintesi indicate al paragrafo 1 occorre fornire anche:
  - a) la documentazione sui rischi diretti o indiretti per la salute pubblica o la sanità animale o per l'ambiente derivanti dall'impiego del medicinale veterinario antimicrobico negli animali;
  - b) informazioni sulle misure di attenuazione dei rischi volte a limitare lo sviluppo della resistenza agli antimicrobici legata all'impiego del medicinale veterinario.
3. Se la domanda riguarda un medicinale veterinario destinato ad animali destinati alla produzione di alimenti e contenente sostanze farmacologicamente attive non autorizzate ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e di tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo per la specie animale interessata, occorre fornire, oltre alle informazioni, alla documentazione tecnica e alla sintesi indicate al paragrafo 1 del presente articolo, un documento attestante che è stata presentata all'Agenzia una domanda valida per la fissazione dei limiti massimi di residui ai sensi del regolamento citato.
4. Il paragrafo 3 del presente articolo non si applica ai medicinali veterinari destinati ad animali della specie equina che sono stati dichiarati come non destinati alla macellazione per il consumo umano nel documento unico di identificazione a vita di cui all'articolo 114, paragrafo 1, lettera c), del regolamento (UE) 2016/429 e di cui a tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo, e le cui sostanze attive non sono autorizzate ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 o di tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo.

5. Se la domanda riguarda un medicinale veterinario contenente o costituito da organismi geneticamente modificati ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(22)</sup>, oltre alle informazioni, alla documentazione tecnica e alla sintesi elencate al paragrafo 1 del presente articolo, occorre fornire:

- a) una copia del consenso scritto delle autorità competenti all'emissione deliberata degli organismi geneticamente modificati nell'ambiente, a scopi di ricerca e sviluppo, come previsto nella direttiva 2001/18/CE, parte B;
- b) la scheda tecnica completa, contenente le informazioni richieste nella direttiva 2001/18/CE, allegati III e IV;
- c) la valutazione dei rischi ambientali, conformemente ai principi stabiliti nella direttiva 2001/18/CE, allegato II, e
- d) i risultati di tutte le indagini eseguite a scopi di ricerca o sviluppo.

6. Se la domanda è presentata mediante la procedura nazionale di cui agli articoli 46 e 47, il richiedente fornisce, oltre alle informazioni, alla documentazione tecnica e alla sintesi di cui al paragrafo 1 del presente articolo, una dichiarazione che attesti che egli non ha presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso medicinale veterinario in un altro Stato membro o nell'Unione e, se del caso, che non è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro o nell'Unione.

### Sezione 3

## Sperimentazioni cliniche

### Articolo 9

#### Sperimentazioni cliniche

1. La domanda di approvazione di una sperimentazione clinica è presentata, conformemente alla legislazione nazionale vigente, all'autorità competente dello Stato membro in cui è effettuata la sperimentazione clinica.
2. Le approvazioni delle sperimentazioni cliniche sono concesse a condizione che gli animali destinati alla produzione di alimenti utilizzati nelle sperimentazioni cliniche o i loro prodotti non entrino nella catena alimentare, a meno che l'autorità competente non abbia determinato un tempo di attesa adeguato.
3. L'autorità competente adotta una decisione per approvare o rifiutare una sperimentazione clinica entro 60 giorni dal ricevimento di una domanda valida.
4. Le sperimentazioni cliniche sono effettuate tenendo debitamente conto delle linee guida internazionali di buona pratica clinica della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (VICH).
5. I dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche sono presentati insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai fini della fornitura della documentazione di cui all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b).
6. I dati provenienti da sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori dell'Unione possono essere presi in considerazione per la valutazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio solo se tali sperimentazioni sono state progettate, realizzate e presentate conformemente alle linee guida internazionali di buona pratica clinica della VICH.

### Sezione 4

## Etichettatura e foglietto illustrativo

### Articolo 10

#### Etichettatura del confezionamento primario dei medicinali veterinari

1. Il confezionamento primario di un medicinale veterinario contiene le informazioni seguenti e, fatto salvo l'articolo 11, paragrafo 4, non contiene altre informazioni oltre alle seguenti:
  - a) la denominazione del medicinale veterinario, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;
  - b) l'indicazione delle sostanze attive espressa in termini qualitativi e quantitativi per unità o, secondo la forma di somministrazione, per un dato volume o peso, utilizzando le denominazioni comuni;

<sup>(22)</sup> Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1).

- c) il numero del lotto, preceduto dal termine «Lot»;
- d) il nome o la ragione sociale o il logo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- e) le specie di destinazione;
- f) la data di scadenza, nel formato: «mm/aaaa», preceduto dall'abbreviazione «Exp.»;
- g) eventuali precauzioni speciali per la conservazione;
- h) la via di somministrazione; e
- i) se pertinente, il tempo di attesa, anche se pari a zero.

2. Le informazioni di cui al paragrafo 1 del presente articolo sono riportate con caratteri facilmente leggibili e chiaramente comprensibili, o con abbreviazioni o pittogrammi comuni a tutta l'Unione elencati ai sensi dell'articolo 17, paragrafo 2.

3. In deroga al paragrafo 1, uno Stato membro può disporre che, sul confezionamento primario di un medicinale veterinario disponibile sul proprio territorio, sia aggiunto un codice di identificazione alle informazioni richieste ai sensi del paragrafo 1.

#### Articolo 11

##### **Etichettatura del confezionamento esterno dei medicinali veterinari**

1. Il confezionamento esterno di un medicinale veterinario contiene le informazioni seguenti e nessun'altra oltre alle seguenti:

- a) le informazioni di cui all'articolo 10, paragrafo 1;
- b) il contenuto in peso, volume o numero delle unità di confezionamento primario del medicinale veterinario;
- c) l'avvertenza che il medicinale veterinario deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini;
- d) l'avvertenza che il medicinale veterinario è «solo per uso veterinario»;
- e) fatte salve le disposizioni dell'articolo 14, paragrafo 4, la raccomandazione di leggere il foglietto illustrativo;
- f) nel caso di medicinali veterinari omeopatici, la dicitura «medicinale veterinario omeopatico»;
- g) nel caso di medicinali veterinari non soggetti a prescrizione veterinaria, l'indicazione o le indicazioni;
- h) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Uno Stato membro può disporre che, sul confezionamento esterno di un medicinale veterinario disponibile sul proprio territorio, sia aggiunto un codice di identificazione alle informazioni richieste ai sensi del paragrafo 1. Tale codice può essere utilizzato per sostituire il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui al paragrafo 1, lettera h).

3. Le informazioni di cui al paragrafo 1 del presente articolo sono riportate con caratteri facilmente leggibili e chiaramente comprensibili, o con abbreviazioni o pittogrammi comuni a tutta l'Unione elencati ai sensi dell'articolo 17, paragrafo 2.

4. In mancanza di un confezionamento esterno, tutte le informazioni di cui ai paragrafi 1 e 2 sono apportate sul confezionamento primario.

#### Articolo 12

##### **Etichettatura delle unità di confezionamento primario di piccole dimensioni dei medicinali veterinari**

1. In deroga all'articolo 10, le unità di confezionamento primario che sono troppo piccole per contenere in una forma leggibile le informazioni indicate in tale articolo contengono le informazioni seguenti e nessun'altra:

- a) la denominazione del medicinale veterinario;
- b) la composizione quantitativa delle sostanze attive;

- c) il numero del lotto, preceduto dal termine «Lot»;
- d) la data di scadenza, nel formato: «mm/aaaa», preceduto dall'abbreviazione «Exp.»;

2. Le unità di confezionamento primario di cui al paragrafo 1 del presente articolo hanno un confezionamento esterno che contiene le informazioni richieste all'articolo 11, paragrafi 1, 2 e 3.

#### Articolo 13

##### **Informazioni aggiuntive sul confezionamento primario o esterno dei medicinali veterinari**

In deroga all'articolo 10, paragrafo 1, all'articolo 11, paragrafo 1 e all'articolo 12, paragrafo 1, gli Stati membri possono, nel loro territorio e su richiesta del richiedente, autorizzare tale richiedente a includere sul confezionamento primario o sul confezionamento esterno di un medicinale veterinario informazioni supplementari utili, che siano compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, e che non costituiscano una pubblicità di un medicinale veterinario.

#### Articolo 14

##### **Foglietto illustrativo dei medicinali veterinari**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rende prontamente disponibile un foglietto illustrativo per ogni medicinale veterinario. Tale foglietto illustrativo contiene almeno le informazioni seguenti:

- a) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del fabbricante e, ove applicabile, del rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) la denominazione del medicinale veterinario, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;
- c) la composizione qualitativa e quantitativa della sostanza attiva o delle sostanze attive;
- d) le specie di destinazione, la posologia per ciascuna specie, la modalità e la via di somministrazione e, se necessario, istruzioni per la corretta somministrazione;
- e) le indicazioni per l'uso;
- f) le controindicazioni e gli eventi avversi;
- g) se pertinente, il tempo di attesa, anche se pari a zero;
- h) particolari precauzioni per la conservazione, se esistenti;
- i) informazioni essenziali per la sicurezza o la protezione della salute, incluse le precauzioni speciali per l'impiego e qualsiasi altra avvertenza;
- j) informazioni sui sistemi di raccolta di cui all'articolo 117 applicabili al medicinale veterinario in questione;
- k) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- l) i contatti del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del suo rappresentante, a seconda dei casi, per segnalare eventi avversi sospetti;
- m) la classificazione del medicinale veterinario di cui all'articolo 34.

2. Il foglietto illustrativo può recare informazioni supplementari riguardanti la distribuzione, il possesso o qualsiasi precauzione necessaria in conformità dell'autorizzazione all'immissione in commercio, purché tali informazioni non siano promozionali. Tali informazioni supplementari sono riportate sul foglietto illustrativo chiaramente separate dalle informazioni di cui al paragrafo 1.

3. Il foglietto illustrativo è scritto e strutturato in modo leggibile, chiaro e intelligibile, in termini comprensibili per il pubblico. Gli Stati membri possono decidere che debba essere reso disponibile su supporto cartaceo o elettronico, o su entrambi.

4. In deroga al paragrafo 1, le informazioni richieste ai sensi del presente articolo possono, in alternativa, essere riportate sul confezionamento del medicinale veterinario.

*Articolo 15***Requisiti generali in materia di informazioni sul prodotto**

Le informazioni di cui agli articoli da 10 a 14 sono conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 35.

*Articolo 16***Foglietto illustrativo dei medicinali veterinari omeopatici registrati**

In deroga all'articolo 14, paragrafo 1, il foglietto illustrativo dei medicinali veterinari omeopatici registrati ai sensi dell'articolo 86 contiene almeno le informazioni seguenti:

- a) la denominazione scientifica del/i ceppo/i, seguita dal grado di diluizione, utilizzando i simboli della farmacopea europea o, in mancanza di questi, delle farmacopee ufficiali degli Stati membri;
- b) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del titolare della registrazione e, se del caso, del fabbricante;
- c) la modalità di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione;
- d) la forma farmaceutica;
- e) le eventuali precauzioni speciali per la conservazione;
- f) le specie di destinazione e, se del caso, la posologia per ciascuna specie;
- g) un'avvertenza speciale, se necessario, per il medicinale veterinario omeopatico;
- h) il numero di registrazione;
- i) il tempo di attesa, se pertinente;
- j) la dicitura «medicinale veterinario omeopatico».

*Articolo 17***Poteri di esecuzione per quanto riguarda la presente sezione**

1. La Commissione, ove necessario, mediante atti di esecuzione, stabilisce norme uniformi in materia di codice di identificazione di cui all'articolo 10, paragrafo 3, e all'articolo 11, paragrafo 2. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
2. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, un elenco delle abbreviazioni e dei pittogrammi comuni a tutta l'Unione da utilizzare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 2, e dell'articolo 11, paragrafo 3. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
3. La Commissione, mediante atti di esecuzione, stabilisce norme uniformi in materia di dimensioni delle unità di confezionamento primario di piccole dimensioni di cui all'articolo 12. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

*Sezione 5***Requisiti specifici per i medicinali veterinari generici, ibridi e in associazione e per le domande basate sul consenso informato e sui dati bibliografici***Articolo 18***Medicinali veterinari generici**

1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), non è richiesto che una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario generico contenga la documentazione sulla sicurezza e sull'efficacia se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:
  - a) gli studi di biodisponibilità hanno dimostrato la bioequivalenza di un medicinale veterinario generico con il medicinale veterinario di riferimento o si fornisce una giustificazione per cui tali studi non sono stati effettuati;

- b) la domanda è conforme ai requisiti di cui all'allegato II;
- c) il richiedente dimostra che la domanda riguarda un medicinale veterinario generico di un medicinale veterinario di riferimento per il quale il periodo di protezione della documentazione tecnica stabilito agli articoli 39 e 40 è scaduto o scadrà in meno di due anni;
2. Se la sostanza attiva di un medicinale veterinario generico consiste in sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati diversi da quelli della sostanza attiva utilizzata nel medicinale veterinario di riferimento, si considera che sia la stessa sostanza attiva utilizzata nel medicinale veterinario di riferimento, a meno che non abbia proprietà notevolmente diverse a livello di sicurezza o efficacia. Se è molto diversa per quanto riguarda queste proprietà, il richiedente presenta informazioni supplementari allo scopo di dimostrare la sicurezza o l'efficacia dei vari sali, esteri o derivati della sostanza attiva autorizzata del medicinale veterinario di riferimento.
3. Se sono presentate diverse forme farmaceutiche orali a rilascio immediato di un medicinale veterinario generico, queste sono considerate la stessa forma farmaceutica.
4. Nel caso in cui il medicinale veterinario di riferimento non sia autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda per il medicinale veterinario generico o nel caso in cui il medicinale veterinario di riferimento sia autorizzato in uno Stato membro e la domanda sia presentata ai sensi dell'articolo 42, paragrafo 4, il richiedente indica nella sua domanda lo Stato membro in cui il medicinale veterinario di riferimento è stato autorizzato.
5. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può chiedere informazioni sul medicinale veterinario di riferimento all'autorità competente dello Stato membro in cui è autorizzato. Tali informazioni sono trasmesse al richiedente entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta.
6. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale veterinario generico è essenzialmente simile a quello del medicinale veterinario di riferimento. Questo requisito non si applica tuttavia a quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale veterinario di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a forme farmaceutiche ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'autorizzazione del medicinale veterinario generico.
7. Un'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può esigere che il richiedente fornisca dati sulla sicurezza riguardo ai rischi potenziali che il medicinale veterinario generico comporta per l'ambiente nel caso in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento sia stata concessa prima del 1° ottobre 2005.

#### Articolo 19

##### **Medicinali veterinari ibridi**

1. In deroga all'articolo 18, paragrafo 1, sono richiesti i risultati di studi preclinici o sperimentazioni cliniche appropriati quando il medicinale veterinario non possiede tutte le caratteristiche di un medicinale veterinario generico per uno o più dei seguenti motivi:
- a) vi sono cambiamenti per quanto riguarda la sostanza o le sostanze attive, le indicazioni per l'uso, il dosaggio, la forma farmaceutica o la via di somministrazione del medicinale veterinario generico rispetto al medicinale veterinario di riferimento;
- b) non possono essere utilizzati studi di biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza con il medicinale veterinario di riferimento, o
- c) vi sono differenze per quanto riguarda le materie prime o i processi di fabbricazione del medicinale veterinario biologico e del medicinale veterinario biologico di riferimento.
2. Gli studi preclinici o le sperimentazioni cliniche di un medicinale veterinario ibrido possono essere eseguiti con lotti del medicinale veterinario di riferimento autorizzato nell'Unione o in un paese terzo.

Il richiedente dimostra che il medicinale veterinario di riferimento autorizzato in un paese terzo è stato autorizzato conformemente a requisiti equivalenti a quelli stabiliti nell'Unione per il medicinale veterinario di riferimento e che i due prodotti sono talmente simili che possono essere sostituiti l'uno all'altro nelle sperimentazioni cliniche.

*Articolo 20***Medicinali veterinari in associazione**

In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), nel caso di medicinali veterinari contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali veterinari autorizzati, non è fatto obbligo di fornire dati sulla sicurezza e sull'efficacia di ogni singola sostanza attiva.

*Articolo 21***Domanda basata sul consenso informato**

In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), un richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario non è tenuto a fornire la documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia se dimostra, mediante una lettera di accesso, che è autorizzato a fare riferimento alla documentazione presentata per il medicinale veterinario già autorizzato.

*Articolo 22***Domanda basata sui dati bibliografici**

1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), il richiedente non è tenuto a fornire la documentazione sulla sicurezza e sull'efficacia, se dimostra che le sostanze attive del medicinale veterinario sono di uso veterinario consolidato nell'Unione da almeno dieci anni, che la loro efficacia è documentata e che presentano un livello accettabile di sicurezza.
2. La domanda è conforme ai requisiti di cui all'allegato II.

*Sezione 6***Autorizzazioni all'immissione in commercio per mercati limitati e in circostanze eccezionali***Articolo 23***Domande per mercati limitati**

1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), il richiedente non è tenuto a fornire una documentazione completa sulla sicurezza o efficacia richiesta all'allegato II, purché siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:
  - a) i benefici per la salute pubblica o la sanità animale derivanti dalla disponibilità sul mercato del medicinale veterinario superano il rischio dovuto al fatto che taluni documenti non siano stati forniti;
  - b) il richiedente fornisce le prove che il medicinale veterinario è destinato a un mercato limitato.
2. Se per un medicinale veterinario è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del presente articolo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto precisa chiaramente che è stata effettuata solo una valutazione limitata della sicurezza o dell'efficacia a causa della mancanza di dati completi al riguardo.

*Articolo 24***Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato e procedura di riesame**

1. In deroga all'articolo 5, paragrafo 2, un'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato è valida per un periodo di cinque anni.
2. Prima della scadenza del periodo di validità di cinque anni di cui al paragrafo 1 del presente articolo, le autorizzazioni all'immissione in commercio per un mercato limitato rilasciate ai sensi dell'articolo 23 sono sottoposte a un riesame sulla base di una domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale domanda include una valutazione aggiornata del rapporto beneficio/rischio.
3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato presenta una domanda di riesame all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione o all'Agenzia, a seconda dei casi, almeno sei mesi prima della scadenza del periodo di validità di cinque anni di cui al paragrafo 1 del presente articolo. La domanda di riesame si limita a dimostrare che le condizioni di cui all'articolo 23, paragrafo 1, continuano a essere soddisfatte.
4. Se è stata presentata una domanda di riesame, l'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato rimane valida finché l'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, adotta una decisione al riguardo.



5. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, valuta le domande di riesame e di proroga della validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Sulla base di tale riesame, se il rapporto beneficio/rischio rimane positivo, l'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, proroga la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ulteriori periodi di cinque anni.

6. L'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, può rilasciare in qualsiasi momento un'autorizzazione all'immissione in commercio valida per un periodo illimitato per un medicinale veterinario autorizzato per un mercato limitato, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato trasmetta i dati mancanti sulla sicurezza o sull'efficacia di cui all'articolo 23, paragrafo 1.

#### Articolo 25

##### **Domande in circostanze eccezionali**

In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), in circostanze eccezionali connesse alla salute pubblica o alla sanità animale, un richiedente può presentare una domanda che non soddisfa tutti i requisiti previsti in tale lettera, laddove i benefici per la salute pubblica o la sanità animale derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale veterinario in questione superino il rischio dovuto al fatto che taluni documenti relativi alla qualità, sicurezza o efficacia non siano stati forniti. In tal caso, il richiedente è tenuto a dimostrare che, per ragioni obiettive e verificabili, non è possibile fornire taluni documenti sulla qualità, sicurezza o efficacia richiesta ai sensi dell'allegato II.

#### Articolo 26

##### **Termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

1. Nelle circostanze eccezionali di cui all'articolo 25, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata solo nel rispetto di uno o più dei seguenti obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- a) l'obbligo di introdurre condizioni o limitazioni, concernenti in particolare la sicurezza del medicinale veterinario;
- b) l'obbligo di notificare alle autorità competenti o all'Agenzia, a seconda dei casi, qualsiasi evento avverso correlato all'impiego del medicinale veterinario;
- c) l'obbligo di effettuare studi successivi all'autorizzazione.

2. Se per un medicinale veterinario è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del presente articolo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto precisa chiaramente che è stata effettuata solo una valutazione limitata della qualità, sicurezza o efficacia, a causa della mancanza di dati completi al riguardo.

#### Articolo 27

##### **Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali e procedura di riesame**

1. In deroga all'articolo 5, paragrafo 2, un'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali è valida per un periodo di un anno.

2. Prima della scadenza del periodo di validità di un anno di cui al paragrafo 1 del presente articolo, le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate ai sensi degli articoli 25 e 26 sono sottoposte a un riesame sulla base di una domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale domanda include una valutazione aggiornata del rapporto beneficio/rischio.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali presenta la domanda di riesame all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione o all'Agenzia, a seconda dei casi, almeno tre mesi prima della scadenza del periodo di validità di un anno di cui al paragrafo 1. La domanda di riesame dimostra che le circostanze eccezionali connesse alla salute pubblica o alla sanità animale continuano a sussistere.

4. Se è stata presentata una domanda di riesame, l'autorizzazione all'immissione in commercio rimane valida finché l'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, adotta una decisione al riguardo.

5. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, valuta la domanda.

Sulla base di tale valutazione, se il rapporto beneficio/rischio rimane positivo, l'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, proroga di un anno la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. L'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, può rilasciare in qualsiasi momento un'autorizzazione all'immissione in commercio valida per un periodo illimitato per un medicinale veterinario autorizzato ai sensi degli articoli 25 e 26, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmetta i dati mancanti sulla qualità, sicurezza o efficacia di cui all'articolo 25.

#### Sezione 7

### **Esame delle domande e condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

#### Articolo 28

##### **Esame delle domande**

1. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, a cui è stata presentata la domanda conformemente all'articolo 6:

- a) accerta che i dati presentati siano conformi ai requisiti di cui all'articolo 8;
- b) valuta il medicinale veterinario in base alla documentazione presentata sulla qualità, sicurezza ed efficacia.
- c) elabora una conclusione sul rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario.

2. Nel corso della valutazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati di cui all'articolo 8, paragrafo 5, del presente regolamento, l'Agenzia svolge le necessarie consultazioni con gli organismi istituiti dall'Unione o dagli Stati membri ai sensi della direttiva 2001/18/CE.

#### Articolo 29

##### **Richieste ai laboratori durante l'esame delle domande**

1. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, che esamina la domanda può chiedere al richiedente di fornire al laboratorio di riferimento dell'Unione europea, a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio che uno Stato membro ha designato a tal fine, campioni necessari per:

- a) analizzare il medicinale veterinario, i suoi materiali di partenza e, se necessario, i prodotti intermedi o altri materiali costituenti, allo scopo di accertare che i metodi di controllo utilizzati dal fabbricante e descritti nella documentazione della domanda siano soddisfacenti;
- b) verificare che, nel caso di medicinali veterinari destinati ad animali destinati alla produzione di alimenti, il metodo analitico di rilevazione proposto dal richiedente per le prove di deplezione dei residui sia adeguato e idoneo a rilevare la presenza di livelli di residui, in particolare quelli superiori al limite massimo di residui delle sostanze farmacologicamente attive fissato dalla Commissione ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009, nonché ai fini dei controlli ufficiali su animali e su prodotti di origine animale ai sensi del regolamento (UE) 2017/625.

2. I termini fissati negli articoli 44, 47, 49, 52 e 53 sono sospesi fino alla fornitura dei campioni richiesti ai sensi del paragrafo 1 del presente articolo.

#### Articolo 30

##### **Informazioni sui fabbricanti nei paesi terzi**

L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, cui è stata presentata la domanda ai sensi dell'articolo 6 accerta, attraverso la procedura di cui agli articoli 88, 89 e 90, che i fabbricanti di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi siano in grado di fabbricare il medicinale veterinario in questione o di effettuare prove di controllo conformemente ai metodi descritti nella documentazione presentata a sostegno della domanda ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 1. Un'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può chiedere all'autorità competente pertinente di presentare informazioni che provino che i fabbricanti dei medicinali veterinari siano in grado di svolgere le attività di cui al presente articolo.

#### Articolo 31

##### **Informazioni supplementari da parte del richiedente**

L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, a cui è stata presentata la domanda ai sensi dell'articolo 6 informa il richiedente se la documentazione fornita a sostegno della domanda è insufficiente. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, chiede al richiedente di fornire informazioni supplementari entro un dato termine. In tal caso i termini fissati negli articoli 44, 47, 49, 52 e 53 sono sospesi fino a che le informazioni supplementari non siano state fornite.

*Articolo 32***Ritiro delle domande**

1. Un richiedente può ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata a un'autorità competente o all'Agenzia, a seconda dei casi, in qualsiasi momento prima dell'adozione della decisione di cui agli articoli 44, 47, 49, 52 o 53.
2. Se un richiedente ritira la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata a un'autorità competente o all'Agenzia, a seconda dei casi, prima del completamento dell'esame della domanda di cui all'articolo 28, comunica i motivi del ritiro all'autorità competente o all'Agenzia, a seconda dei casi, a cui la domanda è stata presentata ai sensi dell'articolo 6.
3. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, rendono pubbliche le informazioni relative all'avvenuto ritiro della domanda, unitamente alla relazione o al parere, a seconda dei casi, se già predisposti, dopo aver eliminato tutte le informazioni riservate di natura commerciale.

*Articolo 33***Esito della valutazione**

1. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, che esamina la domanda ai sensi dell'articolo 28, predispone, rispettivamente, una relazione di valutazione o un parere. Nel caso di una valutazione favorevole, la relazione di valutazione o il parere comprende i seguenti elementi:
  - a) un riassunto delle caratteristiche del prodotto contenente le informazioni di cui all'articolo 35;
  - b) i particolari delle condizioni o delle limitazioni che devono essere imposte per quanto riguarda la fornitura o l'impiego sicuro ed efficace del medicinale veterinario in questione, ivi compresa la classificazione del medicinale veterinario ai sensi dell'articolo 34;
  - c) il testo dell'etichettatura e del foglietto illustrativo di cui agli articoli da 10 a 14.
2. Nel caso di una valutazione non favorevole, la relazione di valutazione o il parere di cui al paragrafo 1 contiene le motivazioni di tale conclusione.

*Articolo 34***Classificazione dei medicinali veterinari**

1. L'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 5, paragrafo 1, classifica i seguenti medicinali veterinari come soggetti a prescrizione veterinaria:
  - a) medicinali veterinari che contengono stupefacenti o sostanze psicotrope, ovvero sostanze frequentemente utilizzate per la produzione illecita di tali stupefacenti o sostanze, comprese quelle che rientrano nella Convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961, modificata dal protocollo del 1972, nella Convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope del 1971, nella Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di sostanze psicotrope del 1988 o nella legislazione dell'Unione relativa ai precursori di droghe;
  - b) i medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti;
  - c) i medicinali veterinari antimicrobici;
  - d) i medicinali veterinari destinati a trattamenti di processi patologici che richiedono una diagnosi preventiva precisa o il cui impiego può avere effetti che impediscono o interferiscono con i successivi interventi diagnostici o terapeutici;
  - e) i medicinali veterinari utilizzati per l'eutanasia degli animali;
  - f) i medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva autorizzata nell'Unione da meno di cinque anni.
  - g) i medicinali veterinari immunologici;
  - h) fatta salva la direttiva 96/22/CE del Consiglio <sup>(23)</sup>, i medicinali veterinari contenenti sostanze attive ad azione ormonale, tireostatica o beta-agonisti.

<sup>(23)</sup> Direttiva 96/22/CE del Consiglio, del 29 aprile 1996, concernente il divieto d'utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica, tireostatica e delle sostanze  $\beta$ -agoniste nelle produzioni animali e che abroga le direttive 81/602/CEE, 88/146/CEE e 88/299/CEE (GU L 125 del 23.5.1996, pag. 3).

2. L'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, può in deroga al paragrafo 1 del presente articolo, classificare un medicinale veterinario come soggetto a prescrizione veterinaria se è classificato come stupefacente conformemente alla legislazione nazionale o se il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 35 prevede precauzioni speciali.

3. In deroga al paragrafo 1, l'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, tranne per quanto riguarda i medicinali veterinari di cui al paragrafo 1, lettere a), c), e) e h), può classificare un medicinale veterinario come non soggetto a prescrizione veterinaria se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- a) la somministrazione del medicinale veterinario è limitata a forme farmaceutiche che non richiedono alcuna conoscenza o competenza particolare per l'impiego del prodotto;
- b) il medicinale veterinario, anche se non somministrato correttamente, non presenta alcun rischio diretto o indiretto per l'animale o gli animali trattati o per altri animali, la persona che lo somministra o l'ambiente;
- c) il riassunto delle caratteristiche del medicinale veterinario non contiene alcuna avvertenza riguardo a possibili gravi eventi avversi derivanti dall'impiego corretto;
- d) il medicinale veterinario o qualsiasi altro medicinale contenente la stessa sostanza attiva non è stato, in precedenza, oggetto di frequenti segnalazioni di eventi avversi;
- e) il riassunto delle caratteristiche del prodotto non riporta controindicazioni relative all'uso del prodotto in questione in combinazione con altri medicinali veterinari utilizzati comunemente senza prescrizione;
- f) non esiste alcun rischio per la salute pubblica in relazione ai residui presenti nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati, nemmeno in caso di impiego scorretto del medicinale veterinario;
- g) non esiste alcun rischio per la salute pubblica o la sanità animale in relazione allo sviluppo di resistenze a sostanze, nemmeno in caso di impiego scorretto del medicinale veterinario contenente tali sostanze.

#### *Articolo 35*

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 33, paragrafo 1, lettera a), contiene, nell'ordine di seguito indicato, le seguenti informazioni:

- a) la denominazione del medicinale veterinario, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, e, se del caso, l'elenco delle denominazioni del medicinale veterinario, così come autorizzate nei diversi Stati membri;
- b) la composizione qualitativa e quantitativa della sostanza o delle sostanze attive e la composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti, con la loro denominazione comune o la loro descrizione chimica e la loro composizione quantitativa, qualora tali informazioni siano necessarie per una corretta somministrazione del medicinale veterinario;
- c) informazioni cliniche:
  - i) specie di destinazione;
  - ii) indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione;
  - iii) controindicazioni;
  - iv) avvertenze speciali;
  - v) precauzioni speciali per l'impiego, in particolare le precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione, le precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali e le precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente;
  - vi) frequenza e gravità degli eventi avversi;
  - vii) impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione;
  - viii) interazione con altri medicinali e altre forme di interazione;
  - ix) via di somministrazione e posologia;

- x) sintomi di sovradosaggio e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti in caso di sovradosaggio;
  - xi) restrizioni speciali per l'uso;
  - xii) condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza;
  - xiii) se applicabile, tempi di attesa, anche se pari a zero;
- d) informazioni farmacologiche:
- i) codice anatomico, terapeutico e chimico veterinario (codice ATC);
  - ii) farmacodinamica;
  - iii) farmacocinetica.
- Nel caso di un medicinale veterinario immunologico, in luogo dei punti i), ii) e iii), le informazioni immunologiche;
- e) informazioni farmaceutiche:
- i) incompatibilità principali;
  - ii) validità, ove applicabile, dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario è stato aperto per la prima volta;
  - iii) precauzioni speciali per la conservazione;
  - iv) natura e composizione del confezionamento primario;
  - v) la prescrizione di utilizzare sistemi di ritiro per i medicinali veterinari per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali e, se necessario, le precauzioni supplementari per quanto riguarda lo smaltimento dei rifiuti pericolosi di medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali;
- f) il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- g) il/i numero/i dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- h) la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio;
- i) la data dell'ultima revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- j) se pertinente, per i medicinali veterinari di cui all'articolo 23 o all'articolo 25, la dicitura:
- i) «autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per un mercato limitato e, di conseguenza, valutazione basata su requisiti di documentazione adattati»; o
  - ii) «autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali e, di conseguenza, valutazione basata su requisiti di documentazione adattati»;
- k) le informazioni sui sistemi di raccolta di cui all'articolo 117 applicabili al medicinale veterinario in questione;
- l) la classificazione del medicinale veterinario di cui all'articolo 34 per ciascuno Stato membro in cui è autorizzato.

2. In caso di medicinali veterinari generici, possono essere omesse le parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale veterinario di riferimento che riguardano indicazioni o forme farmaceutiche tutelate dalla legislazione brevettuale di uno Stato membro al momento dell'immissione sul mercato del medicinale veterinario generico.

#### Articolo 36

##### **Decisioni di rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

1. Le decisioni di rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui all'articolo 5, paragrafo 1, sono adottate sulla base dei documenti elaborati ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, e definiscono le condizioni cui è subordinata l'immissione sul mercato del medicinale veterinario e il riassunto delle caratteristiche del prodotto («termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio»).

2. Se la domanda riguarda un medicinale veterinario antimicrobico, l'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, può chiedere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettui studi successivi all'autorizzazione, allo scopo di assicurare che il rapporto beneficio/rischio rimanga positivo in considerazione del potenziale sviluppo di antimicrobico-resistenza.

#### Articolo 37

##### **Decisioni di diniego delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

1. Le decisioni di diniego delle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui all'articolo 5, paragrafo 1, sono adottate sulla base dei documenti elaborati ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, sono debitamente giustificate e indicano i motivi del diniego.

2. Un'autorizzazione all'immissione in commercio è negata se sussiste una delle seguenti condizioni:

- a) la domanda non è conforme al presente capo;
- b) il rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario è non favorevole;
- c) il richiedente non ha fornito informazioni sufficienti sulla qualità, sicurezza o efficacia del medicinale veterinario;
- d) il medicinale veterinario è un medicinale veterinario antimicrobico presentato per essere utilizzato come stimolatore per promuovere la crescita degli animali trattati o aumentarne la produttività;
- e) il tempo di attesa proposto non è sufficientemente lungo per garantire la sicurezza degli alimenti o non è sufficientemente supportato;
- f) il rischio per la salute pubblica in caso di sviluppo di resistenza agli antimicrobici o agli antiparassitari è superiore ai benefici del medicinale veterinario per la salute degli animali;
- g) il richiedente non ha fornito prove sufficienti di efficacia per le specie di destinazione;
- h) la composizione qualitativa o quantitativa del medicinale veterinario non è conforme a quella indicata nella domanda;
- i) i rischi per la salute pubblica, per la salute degli animali o per l'ambiente non sono sufficientemente esaminati; o
- j) la sostanza attiva nel medicinale veterinario rientra nei criteri per essere considerata una sostanza persistente, bioaccumulabile e tossica o molto persistente e molto bioaccumulabile, e il medicinale veterinario è destinato a essere utilizzato negli animali destinati alla produzione di alimenti, a meno che non sia dimostrato che la sostanza attiva sia essenziale per prevenire o contrastare un grave rischio per la salute degli animali.

3. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario antimicrobico è negata se l'antimicrobico è riservato al trattamento di determinate infezioni nell'uomo secondo quanto stabilito al paragrafo 5.

4. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 147 al fine di integrare il presente regolamento attraverso la definizione di criteri per la designazione degli antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo, in modo da preservare l'efficacia di tali antimicrobici.

5. La Commissione individua, mediante atti di esecuzione, gli antimicrobici o i gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

6. Nell'adottare gli atti di cui ai paragrafi 4 e 5, la Commissione tiene conto del parere scientifico dell'Agenzia, dell'EFSA e di altre agenzie competenti dell'Unione.

#### Sezione 8

##### **Protezione della documentazione tecnica**

#### Articolo 38

##### **Protezione della documentazione tecnica**

1. Fatti salvi i requisiti e gli obblighi stabiliti dalla direttiva 2010/63/UE, la documentazione tecnica sulla qualità, sicurezza ed efficacia, presentata originariamente per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una sua variazione, non è utilizzabile da parte di altri richiedenti come riferimento per un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario o per una variazione dei suoi termini, a meno che:

- a) il periodo di protezione della documentazione tecnica stabilito agli articoli 39 e 40 del presente regolamento sia scaduto o scadrà entro meno di due anni;

b) i richiedenti abbiano ottenuto un accordo scritto, sotto forma di lettera di accesso, riguardo a tale documentazione.

2. La protezione della documentazione tecnica di cui al paragrafo 1 («protezione della documentazione tecnica») si applica anche negli Stati membri in cui il medicinale veterinario non è o non è più autorizzato.

3. Un'autorizzazione all'immissione in commercio o una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio che differisce dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata precedentemente allo stesso titolare dell'autorizzazione solo per quanto riguarda le specie di destinazione, il dosaggio, la forma farmaceutica, la via di somministrazione o la presentazione, è considerata come la stessa autorizzazione all'immissione in commercio precedentemente rilasciata allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica.

#### Articolo 39

##### **Periodi di protezione della documentazione tecnica**

1. Il periodo di protezione della documentazione tecnica è di:

- a) 10 anni per medicinali veterinari destinati a bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti;
- b) 14 anni per i medicinali veterinari antimicrobici destinati a bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti, contenenti una sostanza attiva antimicrobica non presente in medicinali veterinari autorizzati nell'Unione al momento della presentazione della domanda;
- c) 18 anni per i medicinali veterinari per le api;
- d) 14 anni per i medicinali veterinari destinati a specie animali diverse da quelle indicate alle lettere a) e c).

2. La protezione della documentazione tecnica si applica a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 1.

#### Articolo 40

##### **Proroga e periodi supplementari di protezione della documentazione tecnica**

1. Nel caso in cui la prima autorizzazione all'immissione in commercio sia rilasciata per più di una specie animale di cui all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a) o b), o venga approvata, ai sensi dell'articolo 67, una variazione che estenda l'autorizzazione all'immissione in commercio a un'altra specie di cui all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a) o b), il periodo di protezione di cui all'articolo 39 è prorogato di un anno per ciascuna specie di destinazione supplementare, a condizione che, in caso di variazione, la domanda sia stata presentata almeno tre anni prima della scadenza del periodo di protezione fissato ai sensi dell'articolo 39, paragrafo 1, lettera a) o b).

2. Nel caso in cui la prima autorizzazione all'immissione in commercio sia rilasciata per più di una specie animale indicata all'articolo 39, paragrafo 1, lettera d), o venga approvata, ai sensi dell'articolo 67, una variazione che estenda l'autorizzazione all'immissione in commercio a un'altra specie animale non indicata all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a), il periodo di protezione fissato all'articolo 39 è prorogato di quattro anni, a condizione che, in caso di variazione, la domanda sia stata presentata almeno tre anni prima della scadenza del periodo di protezione fissato ai sensi dell'articolo 39, paragrafo 1, lettera d).

3. Il periodo di protezione della documentazione tecnica di cui all'articolo 39 della prima autorizzazione all'immissione in commercio prorogato con periodi di protezione supplementari dovuti a variazioni o nuove autorizzazioni facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio non può superare 18 anni.

4. Se il richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario o una variazione dei suoi termini presenta, ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009, una domanda di definizione di un limite massimo di residui, unitamente a prove di sicurezza e studi di residui e sperimentazioni precliniche e cliniche durante la procedura di domanda, altri richiedenti non possono fare riferimento ai risultati di tali prove, studi e sperimentazioni per un periodo di cinque anni a decorrere dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale sono state eseguite. Il divieto di utilizzare tali risultati non si applica se gli altri richiedenti hanno ottenuto una lettera di accesso riguardo a tali prove, studi e sperimentazioni.

5. Se una variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, approvata ai sensi dell'articolo 67, comporta una modifica della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio, che, a giudizio dell'Agenzia o delle autorità competenti di cui all'articolo 66, ha dimostrato:

- a) una riduzione della resistenza antimicrobica o antiparassitaria; o
- b) un miglioramento del rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario,

i risultati degli studi preclinici o delle sperimentazioni cliniche in oggetto beneficiano di un periodo di protezione di quattro anni.

Il divieto di utilizzare tali risultati non si applica se gli altri richiedenti hanno ottenuto una lettera di accesso riguardo a tali prove, studi e sperimentazioni.

#### Articolo 41

### **Diritti relativi ai brevetti**

L'esecuzione di prove, studi e sperimentazioni necessari ai fini di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 18 non è considerata contraria ai diritti relativi ai brevetti o ai certificati di protezione supplementare per i medicinali veterinari e i medicinali per uso umano.

#### CAPO III

### **PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

#### Sezione 1

### **Autorizzazioni all'immissione in commercio valide in tutta l'Unione («autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate»)**

#### Articolo 42

#### **Ambito di applicazione della procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio**

1. Le autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata sono valide in tutta l'Unione.
2. La procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio si applica per i seguenti medicinali veterinari:
  - a) i medicinali veterinari ottenuti con uno dei seguenti processi biotecnologici:
    - i) la tecnologia del DNA ricombinante;
    - ii) l'espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese le cellule trasformate di mammiferi;
    - iii) i metodi a base di ibridomi e anticorpi monoclonali;
  - b) i medicinali veterinari destinati a essere utilizzati principalmente come stimolatori per promuovere la crescita degli animali trattati o aumentarne la produttività;
  - c) i medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva che non era autorizzata come medicinale veterinario nell'Unione al momento della presentazione della domanda;
  - d) i medicinali veterinari biologici contenenti o costituiti da tessuti o cellule allogenici ingegnerizzati;
  - e) i medicinali veterinari per terapie innovative.
3. Le lettere d) ed e) del paragrafo 2 non si applicano ai medicinali veterinari costituiti esclusivamente da emocomponenti.
4. Per quanto riguarda i medicinali veterinari diversi da quelli indicati al paragrafo 2, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata se nell'Unione non è stata concessa nessun'altra autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario.

#### Articolo 43

#### **Domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata**

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata è presentata all'Agenzia. La domanda è accompagnata dalla tariffa riscossa dall'Agenzia per l'esame della stessa.
2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata di un medicinale veterinario riporta un'unica denominazione per il medicinale veterinario da utilizzare in tutta l'Unione.

#### Articolo 44

#### **Procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio**

1. L'Agenzia esamina la domanda di cui all'articolo 43. L'Agenzia elabora, quale esito della valutazione, un parere contenente le informazioni di cui all'articolo 33.
2. Il parere di cui al paragrafo 1 è emesso dall'Agenzia entro 210 giorni dal ricevimento di una domanda valida. In via eccezionale, nei casi in cui è richiesta una competenza specifica, il termine può essere prorogato di 90 giorni al massimo.



3. Se presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali veterinari di elevato interesse, in particolare dal punto di vista della salute animale e dell'innovazione terapeutica, il richiedente può chiedere una procedura di valutazione accelerata. La domanda va debitamente motivata. Se l'Agenzia accetta la richiesta, il termine di 210 giorni è ridotto a 150 giorni.
4. L'Agenzia trasmette il parere al richiedente. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere, il richiedente può comunicare per iscritto all'Agenzia la propria intenzione di presentare una richiesta di riesame del parere. In tal caso si applica l'articolo 45.
5. Se il richiedente non ha fornito comunicazione scritta di cui al paragrafo 4, l'Agenzia trasmette tempestivamente il proprio parere alla Commissione.
6. La Commissione può chiedere chiarimenti all'Agenzia in merito al contenuto del parere, nel qual caso l'Agenzia fornisce una risposta a tale richiesta entro 90 giorni.
7. Il richiedente presenta all'Agenzia le necessarie traduzioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo e dell'etichettatura ai sensi dell'articolo 7, entro il termine stabilito dall'Agenzia, e comunque al più tardi il giorno in cui la proposta di decisione è trasmessa alle autorità competenti, conformemente al paragrafo 8 del presente articolo.
8. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere dell'Agenzia, la Commissione predispone una proposta di decisione riguardante la domanda. Se una proposta di decisione prevede il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, essa comprende il parere dell'Agenzia elaborato ai sensi del paragrafo 1. Se la proposta di decisione non è conforme al parere dell'Agenzia, la Commissione allega una spiegazione dettagliata dei motivi delle differenze. La Commissione trasmette la proposta di decisione alle autorità competenti degli Stati membri e al richiedente.
9. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione di rilascio o di diniego di un'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata conformemente alla presente sezione e sulla base del parere dell'Agenzia. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
10. L'Agenzia rende pubblico il proprio parere, dopo aver eliminato tutte le informazioni riservate di natura commerciale.

#### Articolo 45

##### **Riesame del parere dell'Agenzia**

1. Se il richiedente chiede un riesame del parere dell'Agenzia ai sensi dell'articolo 44, paragrafo 4, trasmette all'Agenzia una motivazione dettagliata di tale richiesta entro 60 giorni dal ricevimento del parere.
2. L'Agenzia procede a un riesame del suo parere entro 90 giorni dal ricevimento della motivazione dettagliata della richiesta. Le conclusioni raggiunte e le ragioni di queste ultime sono allegate a tale parere e ne costituiscono parte integrante.
3. L'Agenzia trasmette il parere alla Commissione e al richiedente entro 15 giorni dal suo riesame.
4. In seguito alla procedura di cui al paragrafo 3 del presente articolo, si applica l'articolo 44, paragrafi da 6 a 10.

#### Sezione 2

##### **Autorizzazioni all'immissione in commercio valide in un unico Stato membro («autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali»)**

#### Articolo 46

##### **Ambito di applicazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale**

1. La domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è presentata all'autorità competente nello Stato membro a cui è richiesta l'autorizzazione. L'autorità competente rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in conformità della presente sezione e delle disposizioni nazionali vigenti. Un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio è valida esclusivamente nello Stato membro dell'autorità competente che l'ha rilasciata.
2. Le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali non sono concesse per i medicinali veterinari che rientrano nell'ambito di applicazione dell'articolo 42, paragrafo 2, o per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale oppure per i quali al momento della domanda è pendente una domanda di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in un altro Stato membro.

*Articolo 47***Procedura di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale**

1. La procedura di rilascio o di diniego di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale per un medicinale veterinario è completata entro un massimo di 210 giorni dalla presentazione della domanda valida.
2. L'autorità competente prepara una relazione di valutazione contenente le informazioni di cui all'articolo 33.
3. L'autorità competente rende pubblica la relazione di valutazione dopo aver eliminato tutte le informazioni di natura commerciale riservate.

*Sezione 3***Autorizzazioni all'immissione in commercio valide in vari Stati membri («autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura decentrata»)***Articolo 48***Ambito di applicazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata**

1. Le autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura decentrata sono rilasciate dalle autorità competenti negli Stati membri in cui il richiedente chiede di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio («Stati membri interessati») in conformità della presente sezione. Tali autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura decentrata sono valide in tali Stati membri.
2. Le autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura decentrata non vengono rilasciate per i medicinali veterinari per cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, o per cui è pendente una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata o che rientrano nell'ambito di applicazione dell'articolo 42, paragrafo 2.

*Articolo 49***Procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio**

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata è presentata all'autorità competente dello Stato membro scelto dal richiedente per predisporre una relazione di valutazione e agire in conformità della presente sezione («Stato membro di riferimento»), nonché alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati.
2. La domanda elenca gli Stati membri interessati.
3. Se il richiedente indica che uno o più Stati membri interessati non sono più da considerarsi tali, le autorità competenti di detti Stati membri forniscono all'autorità competente dello Stato membro di riferimento e alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati tutte le informazioni ritenute pertinenti in relazione al ritiro della domanda.
4. Entro 120 giorni dal ricevimento di una domanda valida, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento prepara una relazione di valutazione contenente le informazioni di cui all'articolo 33 e la invia alle autorità competenti degli Stati membri interessati e al richiedente.
5. Entro 90 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione di cui al paragrafo 4, le autorità competenti degli Stati membri interessati la esaminano e informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento in caso di obiezioni relative a un potenziale grave rischio del medicinale veterinario per la salute umana o per la sanità animale o per l'ambiente. L'autorità competente nello Stato membro di riferimento trasmette la relazione di valutazione derivante da tale esame alle autorità competenti degli Stati membri interessati e al richiedente.
6. Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento o dell'autorità competente di uno degli Stati membri interessati, il gruppo di coordinamento è convocato per esaminare la relazione di valutazione entro il termine di cui al paragrafo 5.
7. Se la relazione di valutazione è favorevole e nessuna autorità competente ha comunicato all'autorità competente dello Stato membro di riferimento obiezioni al riguardo, conformemente al paragrafo 5, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento registra che vi è un accordo, chiude la procedura e ne informa immediatamente il richiedente e le autorità competenti di tutti gli Stati membri. Le autorità competenti degli Stati membri interessati rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme alla relazione di valutazione entro 30 giorni dal ricevimento sia dell'informazione relativa all'accordo inviata dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento sia delle traduzioni complete del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo inviate dal richiedente.

8. Se la relazione di valutazione è non favorevole e nessuna autorità competente dello Stato membro interessato ha comunicato all'autorità competente dello Stato membro di riferimento obiezioni al riguardo, conformemente al paragrafo 5, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento registra che vi è il diniego al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, chiude il procedimento e ne informa tempestivamente il richiedente e le autorità competenti di tutti gli Stati membri.

9. Se un'autorità competente dello Stato membro interessato informa l'autorità competente dello Stato membro di riferimento in merito a un'obiezione alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5 del presente articolo, si applica la procedura di cui all'articolo 54.

10. Se in una fase qualsiasi della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio l'autorità competente di uno Stato membro interessato invoca i motivi di cui all'articolo 110, paragrafo 1, per vietare il medicinale veterinario, tale Stato membro non sarà più considerato uno Stato membro interessato.

11. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento rende pubblica la relazione di valutazione dopo aver eliminato tutte le informazioni riservate di natura commerciale.

#### Articolo 50

##### **Richiesta di riesame della relazione di valutazione da parte del richiedente**

1. Entro 15 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione di cui all'articolo 49, paragrafo 5, il richiedente può comunicare per iscritto all'autorità competente dello Stato membro di riferimento che intende chiedere il riesame della relazione di valutazione. In tal caso egli trasmette all'autorità competente dello Stato membro di riferimento una motivazione dettagliata di tale richiesta entro 60 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione in questione. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento trasmette immediatamente tale richiesta e la motivazione dettagliata al gruppo di coordinamento.

2. Entro 60 giorni dal ricevimento della motivazione dettagliata della richiesta di riesame della relazione di valutazione, il gruppo di coordinamento riesamina la relazione di valutazione. Le conclusioni raggiunte dal gruppo di coordinamento e le ragioni di queste ultime sono allegate alla relazione di valutazione e ne costituiscono parte integrante.

3. Entro 15 giorni dal riesame della relazione di valutazione, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento trasmette la relazione di valutazione al richiedente.

4. In seguito alla procedura di cui al paragrafo 3 del presente articolo, si applica l'articolo 49, paragrafi 7, 8, 10 e 11.

#### Sezione 4

##### **Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali**

#### Articolo 51

##### **Ambito di applicazione del mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali**

Un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale per un medicinale veterinario, rilasciata ai sensi dell'articolo 47, è riconosciuta in altri Stati membri mediante la procedura di cui all'articolo 52.

#### Articolo 52

##### **Procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali**

1. Una domanda di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è presentata all'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale ai sensi dell'articolo 47 («Stato membro di riferimento») e alle autorità competenti degli Stati membri in cui il richiedente chiede di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio («Stati membri interessati»).

2. La domanda di mutuo riconoscimento elenca gli Stati membri interessati.

3. Tra la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e la presentazione della domanda di mutuo riconoscimento di tale autorizzazione all'immissione in commercio nazionale devono trascorrere almeno sei mesi.

4. Se il richiedente indica che uno o più Stati membri interessati non sono più da considerarsi tali, le autorità competenti di detti Stati membri forniscono all'autorità competente dello Stato membro di riferimento e alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati tutte le informazioni ritenute pertinenti riguardo il ritiro della domanda.

5. Entro 90 giorni dal ricevimento di una domanda valida di mutuo riconoscimento, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento elabora una relazione di valutazione aggiornata contenente le informazioni di cui all'articolo 33 per il medicinale veterinario e la invia alle autorità competenti degli Stati membri interessati e al richiedente.

6. Entro 90 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione aggiornata di cui al paragrafo 5, le autorità competenti degli Stati membri interessati la esaminano e informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento in caso di obiezioni relative a un grave rischio potenziale del medicinale veterinario per la salute umana o per la sanità animale o per l'ambiente. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento trasmette la relazione di valutazione derivante da tale esame alle autorità competenti degli Stati membri interessati e al richiedente.

7. Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento o dell'autorità competente di uno degli Stati membri interessati, il gruppo di coordinamento è convocato per esaminare la relazione di valutazione aggiornata entro il termine di cui al paragrafo 6.

8. Se nessuna autorità competente di uno Stato membro interessato ha comunicato all'autorità competente dello Stato membro di riferimento obiezioni alla relazione di valutazione aggiornata, conformemente al paragrafo 6, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento registra che vi è un accordo, chiude la procedura e ne informa tempestivamente il richiedente e le autorità competenti di tutti gli Stati membri. Le autorità competenti degli Stati membri interessati rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme alla relazione di valutazione aggiornata entro 30 giorni dal ricevimento dell'informazione relativa all'accordo inviata dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento e delle traduzioni complete del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo inviate dal richiedente.

9. Se l'autorità competente in uno Stato membro interessato informa l'autorità competente dello Stato membro di riferimento in merito a un'obiezione alla relazione di valutazione aggiornata ai sensi del paragrafo 6 del presente articolo, si applica la procedura di cui all'articolo 54.

10. Se in una fase qualsiasi della procedura di mutuo riconoscimento l'autorità competente di uno Stato membro interessato invoca i motivi di cui all'articolo 110, paragrafo 1, per vietare il medicinale veterinario, tale Stato membro non sarà più considerato uno Stato membro interessato.

11. Le autorità competenti dello Stato membro di riferimento rendono pubblica la relazione di valutazione dopo aver eliminato tutte le informazioni riservate di natura commerciale.

#### Sezione 5

### **Riconoscimento successivo nelle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate di autorizzazione all'immissione in commercio**

#### *Articolo 53*

#### **Riconoscimento successivo delle autorizzazioni all'immissione in commercio da parte di altri Stati membri interessati**

1. Dopo il completamento di una procedura decentrata di cui all'articolo 49 o di una procedura di mutuo riconoscimento di cui all'articolo 52 con la quale si rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario alle autorità competenti di altri Stati membri interessati e all'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui all'articolo 49 o all'articolo 52, a seconda dei casi, secondo la procedura di cui al presente articolo. Oltre ai dati di cui all'articolo 8, la domanda comprende quanto segue:

- a) un elenco di tutte le decisioni di rilascio, sospensione o revoca di autorizzazioni all'immissione in commercio riguardanti il medicinale veterinario;
- b) le informazioni sulle variazioni introdotte da quando è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio mediante la procedura decentrata di cui all'articolo 49, paragrafo 7, o mediante la procedura di mutuo riconoscimento di cui all'articolo 52, paragrafo 8;
- c) una relazione riassuntiva dei dati di farmacovigilanza.

2. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui all'articolo 49 o all'articolo 52, a seconda dei casi, trasmette entro 60 giorni alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le eventuali variazioni a essa apportate e, entro tale termine, prepara e trasmette una relazione di valutazione aggiornata concernente tale autorizzazione all'immissione in commercio e tali variazioni, se del caso, e ne informa il richiedente.

3. L'autorità competente di ciascun altro Stato membro interessato rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme alla relazione di valutazione aggiornata di cui al paragrafo 2 entro 60 giorni dal ricevimento sia dei dati e delle informazioni di cui al paragrafo 1, che delle traduzioni complete del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo.

4. In deroga al paragrafo 3 del presente articolo, se l'autorità competente di un altro Stato membro interessato ha motivi per negare l'autorizzazione all'immissione in commercio, perché ritiene che il medicinale veterinario possa rappresentare un grave rischio potenziale per la salute umana o per la sanità animale o per l'ambiente, essa solleva obiezioni e fornisce una motivazione dettagliata all'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui all'articolo 49 o all'articolo 52, a seconda dei casi, alle autorità competenti degli Stati membri interessati di cui ai predetti articoli e al richiedente entro un periodo di 60 giorni dal ricevimento sia dei dati e delle informazioni di cui al paragrafo 1, che della relazione di valutazione aggiornata di cui al paragrafo 2 del presente articolo.
5. In caso di obiezioni sollevate dall'autorità competente di un altro Stato membro interessato ai sensi del paragrafo 4, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento adotta tutte le misure necessarie al fine di trovare un accordo in merito alle obiezioni formulate. Le autorità competenti dello Stato membro di riferimento e di un altro Stato membro interessato si adoperano al massimo per raggiungere un accordo sulle azioni da intraprendere.
6. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento fornisce al richiedente la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista riguardo le obiezioni sollevate dall'autorità competente di un altro Stato membro interessato.
7. Se, a seguito delle misure adottate dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento, le autorità competenti degli Stati membri di riferimento e degli Stati membri che hanno già rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti degli altri Stati membri interessati raggiungono un accordo, le autorità competenti degli altri Stati membri interessati rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al paragrafo 3.
8. Se l'autorità competente dello Stato membro di riferimento non è in grado di raggiungere un accordo con le autorità competenti degli Stati membri interessati e degli altri Stati membri interessati entro il termine massimo di 60 giorni dalla data in cui sono state sollevate le obiezioni di cui al paragrafo 4 del presente articolo, essa sottopone all'attenzione del gruppo di coordinamento la domanda, accompagnata dalla relazione di valutazione aggiornata di cui al paragrafo 2 del presente articolo e dalle obiezioni sollevate dalle autorità competenti degli altri Stati membri interessati, secondo la procedura di revisione di cui all'articolo 54.

## Sezione 6

### Procedura di revisione

#### Articolo 54

#### Procedura di revisione

1. Se l'autorità competente di uno Stato membro interessato solleva, ai sensi dell'articolo 49, paragrafo 5, dell'articolo 52, paragrafo 6, dell'articolo 53, paragrafo 8, o dell'articolo 66, paragrafo 8, una delle obiezioni di cui a tali articoli in merito, rispettivamente, alla relazione di valutazione o alla relazione di valutazione aggiornata, essa fornisce quanto prima una motivazione dettagliata per tali obiezioni all'autorità competente dello Stato membro di riferimento, alle autorità competenti degli Stati membri interessati nonché al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento comunica quanto prima gli elementi di dissenso al gruppo di coordinamento.
2. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento adotta tutte le misure necessarie al fine di trovare un accordo in merito alle obiezioni formulate entro il termine di 90 giorni dal ricevimento di tali obiezioni.
3. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento offre al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il loro punto di vista riguardo l'obiezione sollevata.
4. Se le autorità competenti di cui all'articolo 49, paragrafo 1, all'articolo 52, paragrafo 1, all'articolo 53, paragrafo 1, e all'articolo 66, paragrafo 1, raggiungono un accordo, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento chiude la procedura e ne informa il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le autorità competenti degli Stati membri interessati rilasciano o modificano un'autorizzazione all'immissione in commercio.
5. Se le autorità competenti di cui all'articolo 49, paragrafo 1, all'articolo 52, paragrafo 1, all'articolo 53, paragrafo 1, e all'articolo 66, paragrafo 1, raggiungono un accordo per consenso di negare l'autorizzazione all'immissione in commercio o di respingere la variazione, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento chiude la procedura e ne informa il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, indicando i motivi del diniego o del rigetto. Le autorità competenti degli Stati membri interessati negano pertanto l'autorizzazione all'immissione in commercio o respingono la variazione.
6. Se le autorità competenti di cui agli articoli 49, paragrafo 1, 52, paragrafo 1, 53, paragrafo 1, e 66, paragrafo 1, non sono in grado di raggiungere un accordo per consenso, il gruppo di coordinamento trasmette alla Commissione la relazione di valutazione di cui rispettivamente all'articolo 49, paragrafo 5, all'articolo 52, paragrafo 6, all'articolo 53, paragrafo 2, e all'articolo 66, paragrafo 3, accompagnata da informazioni sugli elementi di disaccordo, entro il termine massimo di 90 giorni dalla data in cui è stata sollevata l'obiezione di cui al paragrafo 1 del presente articolo.

7. Entro 30 giorni dal ricevimento della relazione e delle informazioni di cui al paragrafo 6, la Commissione elabora una proposta di decisione riguardante la domanda. La Commissione tramette la proposta di decisione alle autorità competenti nonché al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

8. La Commissione può chiedere chiarimenti alle autorità competenti o all'Agenzia. Il termine fissato al paragrafo 7 è sospeso fino a che tali chiarimenti non saranno stati forniti.

9. Ai fini della procedura di condivisione del lavoro per quanto riguarda le variazioni soggette a valutazione ai sensi dell'articolo 66, i riferimenti a un'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui al presente articolo sono da intendersi come riferimenti a un'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, mentre i riferimenti a Stati membri interessati sono da intendersi come riferimenti a Stati membri coinvolti.

10. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione di rilascio, modifica, diniego o revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio o di diniego della variazione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### CAPO IV

### MISURE SUCCESSIVE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

#### Sezione 1

### Banca dati dei medicinali dell'Unione

#### Articolo 55

### Banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione

1. L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri, istituisce e mantiene una banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione («banca dati dei medicinali»).

2. Tale banca dati contiene almeno le seguenti informazioni:

a) per i medicinali veterinari autorizzati nell'Unione dalla Commissione e dalle autorità competenti:

- i) la denominazione del medicinale veterinario;
- ii) la sostanza o le sostanze attive, e il rispettivo dosaggio, del medicinale veterinario;
- iii) il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- iv) il foglietto illustrativo;
- v) la relazione di valutazione;
- vi) gli elenchi dei siti in cui il medicinale veterinario è fabbricato; e
- vii) le date dell'immissione in commercio del medicinale veterinario in uno Stato membro;

b) per i medicinali veterinari omeopatici registrati ai sensi del capo V nell'Unione dalle autorità competenti:

- i) la denominazione del medicinale veterinario omeopatico registrato;
- ii) il foglietto illustrativo; e
- iii) gli elenchi dei siti in cui il medicinale veterinario omeopatico registrato è fabbricato;

c) i medicinali veterinari il cui impiego è consentito in uno Stato membro conformemente all'articolo 5, paragrafo 6;

d) il volume annuale delle vendite e le informazioni relative alla disponibilità di ciascun medicinale veterinario.

3. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, le misure necessarie e le modalità pratiche che stabiliscono:

a) le specifiche tecniche della banca dati dei medicinali, inclusi il meccanismo elettronico di scambio di dati per gli scambi con i sistemi nazionali esistenti e il formato per la presentazione elettronica;

b) le modalità pratiche per il funzionamento della banca dati dei medicinali, in particolare finalizzata a garantire la protezione delle informazioni riservate di natura commerciale e la sicurezza degli scambi di informazioni;

- c) le specifiche dettagliate sulle informazioni da includere, aggiornare e condividere nella banca dati dei medicinali, nonché sui soggetti abilitati a farlo;
- d) le soluzioni di emergenza da adottare in caso di indisponibilità di una delle funzioni della banca dati dei medicinali;
- e) se del caso, i dati da includere nella banca dati dei medicinali oltre alle informazioni di cui al paragrafo 2 del presente articolo.

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### *Articolo 56*

### **Accesso alla banca dati dei medicinali**

1. Le autorità competenti, l'Agenzia e la Commissione hanno pieno accesso alle informazioni contenute nella banca dati dei medicinali.
2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno pieno accesso alle informazioni della banca dati dei medicinali che riguardano le autorizzazioni all'immissione in commercio.
3. Il pubblico ha accesso alle informazioni della banca dati dei medicinali, senza possibilità di modificare le informazioni ivi contenute, relativamente all'elenco dei medicinali veterinari, ai riassunti delle caratteristiche del prodotto, ai foglietti illustrativi e, previa eliminazione da parte dell'autorità competente di tutte le informazioni riservate di natura commerciale, le relazioni di valutazione.

#### *Sezione 2*

### **Raccolta di dati da parte degli Stati membri e responsabilità dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio**

#### *Articolo 57*

### **Raccolta di dati sui medicinali antimicrobici utilizzati negli animali**

1. Gli Stati membri raccolgono dati pertinenti e comparabili sul volume delle vendite e sull'impiego dei medicinali antimicrobici utilizzati negli animali, in particolare per consentire una valutazione diretta o indiretta del loro impiego negli animali destinati alla produzione di alimenti a livello di allevamento conformemente al presente articolo ed entro il termine di cui al paragrafo 5.
2. Gli Stati membri inviano all'Agenzia i dati raccolti sul volume delle vendite e sull'impiego per specie animale e per tipo di medicinali antimicrobici utilizzati negli animali, conformemente al paragrafo 5 ed entro il termine ivi stabilito. L'Agenzia coopera con gli Stati membri e con altre agenzie dell'Unione al fine di analizzare tali dati e pubblica una relazione annuale. L'Agenzia tiene conto di tali dati nell'adottare eventuali orientamenti e raccomandazioni al riguardo.
3. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 147, al fine di integrare il presente articolo, per quanto riguarda la definizione dei requisiti concernenti:
  - a) i tipi di medicinali antimicrobici utilizzati negli animali di cui si effettua la raccolta dei dati;
  - b) il sistema di qualità che gli Stati membri e l'Agenzia istituiscono al fine di assicurare la qualità e la comparabilità dei dati; e
  - c) le norme relative ai metodi di raccolta dei dati sull'impiego dei medicinali antimicrobici utilizzati negli animali e al metodo di trasmissione di tali dati all'Agenzia.
4. La Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, il formato per i dati da raccogliere ai sensi del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
5. Agli Stati membri è consentito applicare un approccio graduale progressivo relativamente agli obblighi di cui al presente articolo, in modo che:
  - a) entro due anni dal 28 gennaio 2022, siano raccolti i dati almeno per le specie e le categorie incluse nella decisione di esecuzione 2013/652/UE <sup>(24)</sup> della Commissione, nella versione dell'11 dicembre 2018;

<sup>(24)</sup> Decisione di esecuzione 2013/652/UE della Commissione, del 12 novembre 2013, relativa al monitoraggio e alle relazioni riguardanti la resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonotici e commensali (GUL 303 del 14.11.2013, pag. 26).

- b) entro cinque anni dal 28 gennaio 2022, siano raccolti i dati per tutte le specie animali destinate alla produzione di alimenti;
- c) entro otto anni dal 28 gennaio 2022, siano raccolti i dati per tutti gli altri animali allevati o detenuti.
6. Le disposizioni di cui al paragrafo 5, lettera c), non intendono come un obbligo di raccolta di dati per le persone fisiche in possesso di animali da compagnia.

#### Articolo 58

##### **Responsabilità dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile della commercializzazione dei propri medicinali veterinari. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dalla responsabilità giuridica.
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce, nei limiti delle proprie responsabilità, una fornitura adeguata e continua dei propri medicinali veterinari.
3. Dopo il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare della medesima tiene conto, in relazione ai metodi di fabbricazione e di controllo indicati nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, del progresso scientifico e tecnico e introduce tutte le modifiche necessarie per consentire che il medicinale veterinario venga fabbricato e controllato mediante metodi scientifici generalmente accettati. L'introduzione di queste modifiche è soggetta alle procedure di cui alla sezione 3 del presente capo.
4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e l'etichettatura siano aggiornati in linea con le conoscenze scientifiche più recenti.
5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non immette sul mercato dell'Unione i medicinali veterinari generici e i medicinali veterinari ibridi prima della scadenza del periodo di protezione della documentazione tecnica per il medicinale veterinario di riferimento di cui agli articoli 39 e 40.
6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra nella banca dati dei medicinali le date di immissione in commercio dei propri medicinali veterinari autorizzati, informazioni sulla disponibilità di ciascun medicinale veterinario in ciascuno Stato membro interessato e, se del caso, le date di sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione.
7. Su richiesta delle autorità competenti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce loro quantità sufficienti di campioni per consentire l'esecuzione di controlli sui propri medicinali veterinari immessi sul mercato dell'Unione.
8. Su richiesta di un'autorità competente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce la competenza tecnica per facilitare l'applicazione del metodo analitico di rilevazione dei residui di medicinali veterinari nel laboratorio nazionale di riferimento dell'Unione europea designato dal regolamento (UE) 2017/625.
9. Su richiesta di un'autorità competente o dell'Agenzia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce, entro il termine previsto in tale richiesta, dati che dimostrano che il rapporto beneficio/rischio rimane positivo.
10. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa tempestivamente l'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, o la Commissione, a seconda dei casi, su qualsiasi divieto o limitazione imposti da un'autorità competente o da un'autorità di un paese terzo e su qualsiasi altra nuova informazione che potrebbe influire sulla valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale veterinario in questione, inclusi i risultati del processo di gestione dei segnali eseguito ai sensi dell'articolo 81.
11. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità competente, alla Commissione o all'Agenzia, a seconda dei casi entro il termine previsto, tutti i dati in suo possesso relativi al volume delle vendite del medicinale veterinario in questione.
12. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra nella banca dati dei medicinali il volume annuale delle vendite di ciascun medicinale veterinario.
13. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa tempestivamente l'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, o la Commissione, a seconda dei casi, di qualsiasi misura che intende adottare al fine di cessare la commercializzazione di un medicinale veterinario prima che tale misura sia adottata, unitamente ai motivi che la giustificano.



*Articolo 59***Piccole e medie imprese**

Gli Stati membri adottano, nel rispetto della propria legislazione nazionale, misure adeguate per fornire indicazioni alle PMI sul rispetto dei requisiti previsti dal presente regolamento.

*Sezione 3***Modifiche dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio***Articolo 60***Variazioni**

1. La Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, un elenco delle variazioni che non richiedono una valutazione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
2. Nell'adottare gli atti di esecuzione di cui al paragrafo 1, la Commissione tiene conto dei seguenti criteri:
  - a) la necessità di una valutazione scientifica delle modifiche, al fine di determinare il rischio per la salute pubblica o per la sanità animale o per l'ambiente;
  - b) l'eventuale impatto delle modifiche sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale veterinario;
  - c) l'eventualità che le modifiche comportino solo un cambiamento minimo del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
  - d) l'eventualità che le modifiche siano di natura amministrativa.

*Articolo 61***Variazioni che non richiedono una valutazione**

1. Nel caso in cui una variazione sia inclusa nell'elenco stabilito ai sensi dell'articolo 60, paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra la modifica e, se del caso, inserisce il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglietto illustrativo, nelle lingue di cui all'articolo 7, nella banca dati dei medicinali entro 30 giorni dall'attuazione di tale variazione.
2. Se necessario, le autorità competenti o, qualora il medicinale veterinario sia autorizzato a essere immesso in commercio mediante procedura centralizzata, la Commissione modifica, mediante atti di esecuzione, l'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla variazione registrata ai sensi del paragrafo 1 del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
3. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento o, nel caso di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro coinvolto o la Commissione, a seconda dei casi, informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti degli Stati membri coinvolti in merito all'approvazione o al rigetto della variazione registrando tale informazione nella banca dati dei medicinali.

*Articolo 62***Domande di variazioni che richiedono una valutazione**

1. Nel caso in cui una variazione non sia inclusa nell'elenco stabilito ai sensi dell'articolo 60, paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una domanda all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio o all'Agenzia, a seconda dei casi, per una variazione che richiede una valutazione. Le domande sono presentate per via elettronica.
2. La domanda di cui al paragrafo 1 contiene:
  - a) una descrizione della variazione;
  - b) i dati di cui all'articolo 8 inerenti la variazione;
  - c) i dettagli delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate dalla domanda;

- d) se la variazione determina variazioni consequenziali dei termini della stessa autorizzazione all'immissione in commercio, una descrizione delle variazioni consequenziali;
- e) se la variazione riguarda autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante procedure di mutuo riconoscimento o decentrate, un elenco degli Stati membri che hanno rilasciato tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

#### Articolo 63

### **Modifiche consequenziali delle informazioni sul prodotto**

Se una variazione comporta modifiche consequenziali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo, tali modifiche devono essere considerate come facenti parte di tale variazione ai fini dell'esame della domanda di variazione.

#### Articolo 64

### **Gruppi di variazioni**

Nel caso in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio chieda più variazioni non incluse nell'elenco stabilito ai sensi dell'articolo 60, paragrafo 1, per una stessa autorizzazione all'immissione in commercio o una variazione che non figura in tale elenco per più autorizzazioni all'immissione in commercio, detto titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare un'unica domanda per tutte le variazioni.

#### Articolo 65

### **Procedura di condivisione del lavoro**

1. Per chiedere una o più variazioni identiche in tutti gli Stati membri pertinenti, e che non figurano nell'elenco stabilito ai sensi dell'articolo 60, paragrafo 1, per varie autorizzazioni all'immissione in commercio detenute dallo stesso titolare e che sono state rilasciate da diverse autorità competenti o dalla Commissione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una domanda identica alle autorità competenti di tutti gli Stati membri pertinenti e, qualora sia inclusa una variazione di un medicinale veterinario autorizzato mediante procedura centralizzata, all'Agenzia.
2. Se una delle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui al paragrafo 1 del presente articolo è stata rilasciata mediante procedura centralizzata, l'Agenzia valuta la domanda secondo la procedura di cui all'articolo 66.
3. Se nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui al paragrafo 1 del presente articolo è stata rilasciata mediante procedura centralizzata, il gruppo di coordinamento stabilisce quale tra le autorità competenti che hanno rilasciato le autorizzazioni all'immissione in commercio debba valutare la domanda secondo la procedura di cui all'articolo 66.
4. La Commissione può adottare, mediante atti di esecuzione, le necessarie disposizioni per quanto riguarda il funzionamento della procedura di condivisione del lavoro. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### Articolo 66

### **Procedura per le variazioni che richiedono una valutazione**

1. Se una domanda di variazione soddisfa i requisiti di cui all'articolo 62, l'autorità competente, l'Agenzia, l'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, oppure l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, conferma entro 15 giorni il ricevimento di una domanda valida.
2. Se la domanda è incompleta, l'autorità competente, l'Agenzia, l'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, oppure l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, richiede che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisca le informazioni e la documentazione mancanti entro un termine ragionevole.
3. L'autorità competente, l'Agenzia, l'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, oppure l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, valuta la domanda di variazione e predispone, rispettivamente, una relazione di valutazione o un parere, ai sensi dell'articolo 33. La relazione di valutazione o il parere sono predisposti entro 60 giorni dal ricevimento di una domanda valida. Nel caso in cui la valutazione di una domanda richieda più tempo in ragione della sua complessità, la pertinente autorità competente o l'Agenzia può, se del caso, prorogare tale periodo fino a 90 giorni. In tal caso, l'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, ne informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
4. Entro il termine di cui al paragrafo 3, l'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire informazioni supplementari entro un determinato termine. La procedura sarà sospesa finché non saranno fornite le informazioni supplementari.

5. Nel caso in cui il parere di cui al paragrafo 3 è predisposto dall'Agenzia, quest'ultima lo trasmette alla Commissione e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
6. Nel caso in cui il parere di cui al paragrafo 3 del presente articolo è predisposto dall'Agenzia ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 2, quest'ultima lo trasmette a tutte le autorità competenti degli Stati membri coinvolti, alla Commissione e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
7. Nel caso in cui la relazione di valutazione di cui al paragrafo 3 del presente articolo è predisposta dall'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o è predisposta dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento, essa viene trasmessa alle autorità competenti di tutti gli Stati membri coinvolti e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
8. Se un'autorità competente non è d'accordo con la relazione di valutazione ricevuta di cui al paragrafo 7 del presente articolo, si applica la procedura di revisione di cui all'articolo 54.
9. In base all'esito della procedura di cui al paragrafo 8, se pertinente, il parere o la relazione di valutazione di cui al paragrafo 3 sono trasmessi tempestivamente al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
10. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere o della relazione di valutazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare all'autorità competente, all'Agenzia, all'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o all'autorità competente dello Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, una domanda scritta per chiedere un riesame del parere o della relazione di valutazione. Entro 60 giorni dal ricevimento del parere o della relazione di valutazione una motivazione dettagliata della richiesta di riesame deve essere presentata, a seconda dei casi, all'autorità competente, all'Agenzia, all'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o all'autorità competente dello Stato membro di riferimento.
11. Entro 60 giorni dal ricevimento della motivazione della richiesta di riesame, l'autorità competente, l'Agenzia, l'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, riesamina i punti del parere o della relazione di valutazione identificati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nella richiesta di riesame e adotta un parere o una relazione di valutazione riesaminati. Le motivazioni delle conclusioni raggiunte sono allegate al parere o alla relazione di valutazione riesaminati.

#### Articolo 67

##### **Provvedimenti di chiusura delle procedure per le variazioni che richiedono una valutazione**

1. Entro 30 giorni dal completamento della procedura di cui all'articolo 66 e dal ricevimento delle traduzioni complete del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo inviate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente, la Commissione o le autorità competenti degli Stati membri indicate nell'elenco di cui all'articolo 62, paragrafo 2, lettera e), a seconda dei casi, modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio o respinge la variazione conformemente al parere o alla relazione di valutazione di cui all'articolo 66 e comunica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio i motivi del diniego.
2. Nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata mediante procedura centralizzata, la Commissione predispone una proposta di decisione riguardo alla variazione. Se tale proposta di decisione non è conforme al parere dell'Agenzia, la Commissione fornisce una spiegazione dettagliata dei motivi per i quali non è stato seguito il parere dell'Agenzia. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione che modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio o che respinge la variazione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
3. L'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, informa tempestivamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio della modifica dell'autorizzazione.
4. L'autorità competente, la Commissione, l'Agenzia o le autorità competenti negli Stati membri indicati ai sensi dell'articolo 62, paragrafo 2, lettera e), a seconda dei casi, aggiornano conseguentemente la banca dati dei medicinali.

#### Articolo 68

##### **Attuazione delle variazioni che richiedono una valutazione**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può attuare una variazione che richiede una valutazione soltanto dopo che un'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, abbia modificato la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla variazione, abbia fissato un termine per la sua attuazione e abbia informato il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente all'articolo 67, paragrafo 3.

2. Se un'autorità competente o la Commissione lo richiede, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce tempestivamente le informazioni relative all'attuazione di una variazione.

#### Sezione 4

### **Armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

#### *Articolo 69*

#### **Scopo dell'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto di un medicinale veterinario**

Un riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato è elaborato secondo la procedura di cui agli articoli 70 e 71 per:

- a) i medicinali veterinari di riferimento aventi la stessa composizione qualitativa e quantitativa delle sostanze attive e la stessa forma farmaceutica e per i quali sono state rilasciate autorizzazioni all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 47 in diversi Stati membri per lo stesso titolare;
- b) i medicinali veterinari generici e ibridi.

#### *Articolo 70*

#### **Procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto per i medicinali veterinari di riferimento**

1. Le autorità competenti trasmettono annualmente al gruppo di coordinamento un elenco dei medicinali veterinari di riferimento e i relativi riassunti delle caratteristiche del prodotto per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 47, se l'autorità competente ritiene che tali medicinali debbano essere soggetti alla procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può richiedere la procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto per un medicinale veterinario di riferimento inviando al gruppo di coordinamento l'elenco delle varie denominazioni di tale medicinale veterinario e dei vari riassunti delle caratteristiche del prodotto per i quali ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 47 in diversi Stati membri.

3. Il gruppo di coordinamento, tenendo conto degli elenchi forniti dagli Stati membri di cui al paragrafo 1 o di una richiesta ricevuta dal titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del paragrafo 2, predispone annualmente e pubblica un elenco dei medicinali veterinari di riferimento soggetti all'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e designa uno Stato membro di riferimento per ciascun medicinale veterinario di riferimento in questione.

4. Il gruppo di coordinamento, nella predisposizione dell'elenco dei medicinali veterinari di riferimento soggetti all'armonizzazione dei loro riassunti delle caratteristiche del prodotto, può stabilire le priorità per il lavoro di armonizzazione, tenendo conto delle raccomandazioni formulate dall'Agenzia sulle classi o i gruppi dei medicinali veterinari di riferimento che devono essere armonizzati al fine di tutelare la salute umana o la sanità animale o l'ambiente, incluse le misure di mitigazione per prevenire il rischio per l'ambiente.

5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui al paragrafo 3 del presente articolo, fornisce al gruppo di coordinamento un prospetto che specifichi le differenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto e la sua proposta di armonizzazione dei riassunti, delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo e dell'etichettatura di cui all'articolo 7, unitamente agli opportuni dati esistenti presentati ai sensi dell'articolo 8 e che sono pertinenti per la proposta di armonizzazione in questione.

6. Entro 180 giorni dal ricevimento delle informazioni di cui al paragrafo 5, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento esamina, in consultazione con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i documenti presentati conformemente al paragrafo 5, prepara una relazione e la presenta al gruppo di coordinamento e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. Dopo il ricevimento della relazione, se il gruppo di coordinamento approva per consenso il riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento registra che vi è un accordo, chiude la procedura, ne informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e trasmette allo stesso titolare il riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti di ciascuno Stato membro interessato le necessarie traduzioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo e dell'etichettatura ai sensi dell'articolo 7, entro il termine stabilito dal gruppo di coordinamento.

9. In seguito all'accordo ai sensi del paragrafo 7, le autorità competenti di ciascuno Stato membro interessato modificano l'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente a tale accordo entro 30 giorni dal ricevimento delle traduzioni di cui al paragrafo 8.

10. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento adotta tutte le opportune misure al fine di cercare un accordo in seno al gruppo di coordinamento prima dell'avvio della procedura di cui al paragrafo 11.

11. Nel caso in cui l'accordo non sia raggiunto a causa di mancato consenso, su un riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato nonostante gli sforzi di cui al paragrafo 10 del presente articolo, si applica la procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione di cui articoli 83 e 84.

12. Al fine di mantenere il livello di armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto ottenuto, ogni futura modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate segue la procedura di mutuo riconoscimento.

#### Articolo 71

### **Procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto per i medicinali veterinari generici e ibridi**

1. Quando la procedura di cui all'articolo 70 è stata chiusa ed è stato concordato un riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato di un medicinale veterinario di riferimento, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari generici chiedono, entro 60 giorni dall'adozione della decisione da parte delle autorità competenti di ciascuno Stato membro e ai sensi dell'articolo 62, l'armonizzazione delle seguenti sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto per i medicinali veterinari generici interessati, a seconda dei casi:

- a) le specie di destinazione;
- b) le informazioni cliniche di cui all'articolo 35, paragrafo 1, lettera c);
- c) il tempo di attesa.

2. In deroga al paragrafo 1, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario ibrido sostenuta da ulteriori studi preclinici o sperimentazioni cliniche, le sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui al paragrafo 1 non sono prese in considerazione ai fini dell'armonizzazione.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari generici e ibridi assicurano che i riassunti delle caratteristiche del prodotto dei loro medicinali siano essenzialmente simili a quelli dei medicinali veterinari di riferimento.

#### Articolo 72

### **Documentazione sulla sicurezza ambientale e valutazione dei rischi ambientali di determinati medicinali veterinari**

L'elenco di cui all'articolo 70, paragrafo 1, non contiene alcun medicinale veterinario di riferimento autorizzato prima del 1° ottobre 2005, e che è identificato come potenzialmente dannoso per l'ambiente e non è stato oggetto di una valutazione dei rischi ambientali.

Nel caso in cui un medicinale veterinario di riferimento sia autorizzato prima del 1° ottobre 2005 e sia identificato come potenzialmente dannoso per l'ambiente e non sia stato oggetto di una valutazione dei rischi ambientali, l'autorità competente chiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare la pertinente documentazione sulla sicurezza ambientale di cui all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), tenendo conto del riesame di cui all'articolo 156 e, se del caso, la valutazione dei rischi ambientali dei medicinali veterinari generici di tali medicinali di riferimento.

#### Sezione 5

### **Farmacovigilanza**

#### Articolo 73

### **Sistema di farmacovigilanza dell'Unione**

1. Gli Stati membri, la Commissione, l'Agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio collaborano all'istituzione e al mantenimento di un sistema di farmacovigilanza dell'Unione per svolgere attività di farmacovigilanza relative alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali veterinari autorizzati al fine di garantire una valutazione continua del rapporto beneficio/rischio.

2. Le autorità competenti, l'Agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio adottano le misure necessarie per mettere a disposizione mezzi finalizzati a segnalare e a incoraggiare la segnalazione dei seguenti sospetti eventi avversi:

- a) qualsiasi reazione non favorevole e non intenzionale in un animale a un medicinale veterinario;

- b) qualsiasi constatazione di una mancanza di efficacia di un medicinale veterinario in seguito alla sua somministrazione a un animale conformemente o meno al riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- c) qualsiasi incidente ambientale osservato in seguito alla somministrazione di un medicinale veterinario a un animale;
- d) qualsiasi reazione nociva nell'uomo esposto a un medicinale veterinario;
- e) qualsiasi rilevamento di una sostanza farmacologicamente attiva o di un residuo marcatore in un prodotto di origine animale superiore ai livelli massimi di residui stabiliti dal regolamento (CE) n. 470/2009, dopo che è stato rispettato il tempo di attesa stabilito;
- f) qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettivo tramite un medicinale veterinario;
- g) qualsiasi reazione non favorevole e non intenzionale in un animale a un medicinale per uso umano.

#### Articolo 74

### Banca dati di farmacovigilanza dell'Unione

1. L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri, istituisce e mantiene una banca dati di farmacovigilanza dell'Unione per la segnalazione e la registrazione dei sospetti eventi avversi di cui all'articolo 73, paragrafo 2, («banca dati di farmacovigilanza»), che contiene anche le informazioni sulla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza di cui all'articolo 77, paragrafo 8, i numeri di identificazione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, i risultati e gli esiti del processo di gestione dei segnali e i risultati delle ispezioni di farmacovigilanza ai sensi dell'articolo 126.
2. La banca dati di farmacovigilanza è interconnessa con la banca dati dei medicinali di cui all'articolo 55.
3. L'Agenzia definisce, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, le specifiche funzionali della banca dati di farmacovigilanza.
4. L'Agenzia provvede affinché le informazioni segnalate siano caricate nella banca dati di farmacovigilanza e rese accessibili ai sensi dell'articolo 75.
5. Il sistema della banca dati di farmacovigilanza è stabilito come una rete per l'elaborazione dei dati che consente la trasmissione dei dati tra gli Stati membri, la Commissione, l'Agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per garantire che, nel caso di un'allerta relativa ai dati di farmacovigilanza, possano essere valutate le opzioni per la gestione dei rischi e tutte le misure opportune, previste negli articoli 129, 130 e 134.

#### Articolo 75

### Accesso alla banca dati di farmacovigilanza

1. Le autorità competenti hanno pieno accesso alla banca dati di farmacovigilanza.
2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno accesso alla banca dati di farmacovigilanza per quanto riguarda i dati relativi ai medicinali veterinari dei quali sono titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio e altri dati non riservati relativi ai medicinali veterinari dei quali non sono titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio nella misura necessaria per consentire loro di adempiere alle proprie responsabilità di farmacovigilanza, ai sensi degli articoli 77, 78 e 81.
3. Il pubblico ha accesso alla banca dati di farmacovigilanza senza la possibilità di modificare le informazioni in essa contenute per quanto riguarda le seguenti informazioni:
  - a) il numero e al più tardi entro il 28 gennaio 2022 l'incidenza dei sospetti eventi avversi segnalati ogni anno, suddivisi per medicinale veterinario, specie animale e tipo di sospetto evento avverso;
  - b) gli esiti e i risultati di cui all'articolo 81, paragrafo 1, derivanti dal processo della gestione dei segnali effettuato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali veterinari o per gruppi di medicinali veterinari.

#### Articolo 76

### Segnalazione e registrazione di sospetti eventi avversi

1. Le autorità competenti registrano nella banca dati di farmacovigilanza tutti i sospetti eventi avversi che sono stati segnalati loro che si sono verificati nel territorio del loro Stato membro, entro 30 giorni dal ricevimento della segnalazione del sospetto evento avverso.
2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano nella banca dati di farmacovigilanza tutti i sospetti eventi avversi che sono stati segnalati loro e che si sono verificati nell'Unione o in un paese terzo o che sono stati pubblicati nella letteratura scientifica in relazione ai loro medicinali veterinari autorizzati, tempestivamente e non oltre 30 giorni dal ricevimento della segnalazione del sospetto evento avverso.

3. L'Agenzia può chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, oppure per i medicinali veterinari autorizzati a livello nazionale nel caso rientrino nell'ambito di un deferimento nell'interesse dell'Unione ai sensi dell'articolo 82, di raccogliere dati specifici di farmacovigilanza supplementari ai dati di cui all'articolo 73, paragrafo 2, e di effettuare studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio. L'Agenzia indica dettagliatamente le motivazioni della richiesta, stabilisce un termine appropriato e ne informa le altre autorità competenti.

4. Le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari autorizzati con procedura nazionale di raccogliere dati specifici di farmacovigilanza, oltre ai dati elencati all'articolo 73, paragrafo 2, e di condurre studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio. L'autorità competente indica dettagliatamente i motivi della richiesta, stabilisce un termine appropriato e ne informa le altre autorità competenti e l'Agenzia.

#### Articolo 77

##### **Responsabilità in materia di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

1. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio istituiscono e mantengono un sistema per raccogliere, collazionare e valutare informazioni sui sospetti eventi avversi dei loro medicinali veterinari autorizzati, che consenta loro di adempiere alle proprie responsabilità di farmacovigilanza («sistema di farmacovigilanza»).

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispone di uno o più fascicoli di riferimento del sistema di farmacovigilanza che descrive dettagliatamente il sistema di farmacovigilanza relativo ai suoi medicinali veterinari autorizzati. Per ogni medicinale veterinario il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non dispone di più di un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio designa un rappresentante locale o regionale ai fini del ricevimento delle segnalazioni di sospetti eventi avversi che è in grado di comunicare nelle lingue degli Stati membri pertinenti.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile della farmacovigilanza del medicinale veterinario per il quale detiene un'autorizzazione all'immissione in commercio, valuta costantemente attraverso mezzi adeguati il rapporto beneficio/rischio di tale medicinale veterinario e, se necessario, adotta le misure opportune.

5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispetta la buona pratica di farmacovigilanza per i medicinali veterinari.

6. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, le misure necessarie sulla buona pratica di farmacovigilanza per i medicinali veterinari, e anche sul formato e sul contenuto del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e del relativo riassunto. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

7. Se i compiti di farmacovigilanza sono stati affidati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a una terza parte, tali accordi sono definiti dettagliatamente nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio designa una o più persone qualificate preposte alla farmacovigilanza per svolgere i compiti di cui all'articolo 78. Tali persone qualificate risiedono e lavorano nell'Unione, sono adeguatamente qualificate e sono permanentemente a disposizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Una sola di tali persone qualificate è designata per ogni fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

9. I compiti di cui all'articolo 78 della persona qualificata preposta alla farmacovigilanza di cui al paragrafo 8 del presente articolo, possono essere stati esternalizzati alle condizioni di cui al detto paragrafo. In tal caso, tali accordi sono specificati dettagliatamente nel contratto e inclusi nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

10. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in base alla valutazione dei dati di farmacovigilanza e se necessario, presenta tempestivamente una domanda di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 62.

11. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non può comunicare al pubblico informazioni di farmacovigilanza relative ai suoi medicinali veterinari, senza avere precedentemente o contestualmente notificato la sua intenzione all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio o all'Agenzia, a seconda dei casi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che tale comunicazione al pubblico sia presentata in modo obiettivo e non ingannevole.

*Articolo 78***Persona qualificata responsabile della farmacovigilanza**

1. La persona qualificata responsabile della farmacovigilanza di cui all'articolo 77, paragrafo 8, assicura lo svolgimento dei seguenti compiti:

- a) elabora e mantiene il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
- b) assegna i numeri di identificazione al fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e li comunica alla banca dati di farmacovigilanza per ciascun prodotto;
- c) notifica alle autorità competenti e all'Agenzia, a seconda dei casi, la sede di attività;
- d) istituisce e mantiene un sistema che garantisca che tutti i sospetti eventi avversi portati all'attenzione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano raccolti e registrati in modo da essere accessibili in almeno un sito dell'Unione;
- e) compila le segnalazioni sui sospetti eventi avversi di cui all'articolo 76, paragrafo 2, valutandole, ove necessario, e registrandole nella banca dati di farmacovigilanza;
- f) provvede a rispondere, in modo completo e rapido, a ogni richiesta delle autorità competenti o dell'Agenzia di informazioni supplementari necessarie alla valutazione del rapporto beneficio/rischio di un medicinale veterinario;
- g) fornisce alle autorità competenti o all'Agenzia, a seconda dei casi, qualsiasi altra informazione rilevante per individuare un cambiamento del rapporto beneficio/rischio di un medicinale veterinario, comprese le informazioni rilevanti sugli studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio;
- h) applica il processo di gestione dei segnali di cui all'articolo 81 e assicura che siano poste in essere le disposizioni per l'adempimento delle responsabilità di cui all'articolo 77, paragrafo 4;
- i) controlla il sistema di farmacovigilanza e provvede affinché sia elaborato e applicato, se necessario, un piano d'azione preventivo o correttivo appropriato e, ove necessario, provvede affinché siano effettuate le modifiche al fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
- j) assicura che tutto il personale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio coinvolto nelle attività di farmacovigilanza riceva una formazione continua;
- k) comunica alle autorità competenti e all'Agenzia qualsiasi misura di regolamentazione, connessa ai dati di farmacovigilanza, adottata in un paese terzo, entro 21 giorni dal ricevimento di tali informazioni.

2. La persona qualificata di cui all'articolo 77, paragrafo 8, è il punto di contatto per il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quanto riguarda le ispezioni di farmacovigilanza.

*Articolo 79***Responsabilità in materia di farmacovigilanza delle autorità competenti e dell'Agenzia**

1. Le autorità competenti stabiliscono le procedure necessarie per valutare i risultati e gli esiti del processo di gestione dei segnali registrati nella banca dati di farmacovigilanza ai sensi dell'articolo 81, paragrafo 2, nonché gli eventi avversi sospetti comunicati loro, valutano le opzioni per la gestione del rischio e adottano tutte le misure appropriate di cui agli articoli 129, 130 e 134 relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Le autorità competenti possono stabilire obblighi specifici per i veterinari e gli altri professionisti del settore sanitario riguardo alla segnalazione degli eventi avversi sospetti. L'Agenzia può organizzare riunioni o una rete per gruppi di veterinari o altri professionisti sanitari, ove vi sia una specifica necessità di raccolta, collazione e analisi di specifici dati di farmacovigilanza.

3. Le autorità competenti e l'Agenzia rendono pubbliche tutte le informazioni importanti sugli eventi avversi relativi all'impiego di un medicinale veterinario. Ciò avviene tempestivamente tramite qualsiasi mezzo di comunicazione al pubblico disponibile con una notifica preventiva o contestuale al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. Le autorità competenti verificano, mediante i controlli e le ispezioni di cui agli articoli 123 e 126, che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rispettino le prescrizioni in materia di farmacovigilanza stabilite nella presente sezione.



5. L'Agenzia stabilisce le procedure necessarie per valutare gli eventi avversi sospetti comunicati a essa in merito ai medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, e raccomanda le misure di gestione del rischio alla Commissione. La Commissione adotta tutte le misure appropriate di cui agli articoli 129, 130 e 134 relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio.

6. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere una copia del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette tale copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.

#### Articolo 80

##### **Delega dei compiti da parte dell'autorità competente**

1. Un'autorità competente può delegare qualsiasi compito a essa assegnato ai sensi dell'articolo 79 a un'autorità competente di un altro Stato membro, previo accordo scritto di quest'ultimo.

2. L'autorità competente delegante informa la Commissione, l'Agenzia e le altre autorità competenti della delega di cui al paragrafo 1 e rende pubblica tale informazione.

#### Articolo 81

##### **Processo di gestione dei segnali**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano un processo di gestione dei segnali per i loro medicinali veterinari, ove necessario, tenendo in considerazione i dati sulle vendite e altri dati di farmacovigilanza pertinenti di cui possono ragionevolmente essere a conoscenza e che possono essere utili per tale processo di gestione dei segnali. Tali dati possono includere le informazioni scientifiche raccolte attraverso l'esame della letteratura scientifica.

2. Se l'esito del processo di gestione dei segnali individua un cambiamento del rapporto beneficio/rischio o un nuovo rischio, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne danno notifica tempestivamente ed entro 30 giorni alle autorità competenti o all'Agenzia, a seconda dei casi, e adottano le misure necessarie conformemente all'articolo 77, paragrafo 10.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra nella banca dati di farmacovigilanza, almeno con cadenza annuale, tutti i risultati e gli esiti del processo di gestione dei segnali, compresa una conclusione sul rapporto benefici/rischi e, a seconda dei casi, i riferimenti alla letteratura scientifica pertinente.

Nel caso di medicinali veterinari di cui all'articolo 42, paragrafo 2, lettera c), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra nella banca dati di farmacovigilanza tutti i risultati e gli esiti del processo di gestione dei segnali, compresa una conclusione sul rapporto benefici/rischi e, se del caso, i riferimenti alla letteratura scientifica pertinente secondo la frequenza specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Le autorità competenti e l'Agenzia possono decidere di eseguire un processo di gestione dei segnali mirato per un determinato medicinale veterinario o un gruppo di medicinali veterinari.

4. Ai fini del paragrafo 3, l'Agenzia e il gruppo di coordinamento condividono i compiti connessi al processo di gestione dei segnali mirato e per ciascun medicinale veterinario o gruppo di medicinali veterinari selezionano congiuntamente un'autorità competente o l'Agenzia come responsabile di tale processo di gestione dei segnali mirata («autorità capofila»).

5. Nel selezionare un'autorità capofila, l'Agenzia e il gruppo di coordinamento tengono conto dell'equa ripartizione dei compiti ed evitano la duplicazione del lavoro.

6. Se le autorità competenti o la Commissione, a seconda dei casi, ritengono che sia necessaria un'azione di follow-up, adottano le misure opportune come previsto negli articoli 129, 130 e 134.

#### Sezione 6

##### **Deferimento nell'interesse dell'Unione**

#### Articolo 82

##### **Ambito del deferimento dell'interesse dell'Unione**

1. Nei casi in cui sono coinvolti gli interessi dell'Unione, in particolare gli interessi nell'ambito della salute pubblica o della sanità animale o dell'ambiente connessi alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia dei medicinali veterinari, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, una o più autorità competenti di uno o più Stati membri, o la Commissione possono rivolgersi all'Agenzia perché applichi la procedura di cui all'articolo 83. La questione è identificata chiaramente.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente interessata o la Commissione ne informano le altre parti interessate.

3. Le autorità competenti degli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono all'Agenzia, su richiesta di quest'ultima, tutte le informazioni disponibili relative al deferimento nell'interesse dell'Unione.
4. L'Agenzia può limitare il deferimento nell'interesse dell'Unione a parti specifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### Articolo 83

##### **Procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione**

1. L'Agenzia pubblica sul suo sito web le informazioni sul deferimento effettuato ai sensi dell'articolo 82 e invita le parti interessate a presentare osservazioni.
2. L'Agenzia chiede al comitato di cui all'articolo 139 di esaminare la questione. Il comitato emette un parere motivato entro 120 giorni da quando la questione gli è stata sottoposta. Tale termine può essere prorogato ulteriormente dal comitato per un periodo massimo di 60 giorni, tenendo conto delle opinioni dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati.
3. Prima di emettere il suo parere, il comitato offre ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati la possibilità di fornire spiegazioni entro un termine specifico. Il comitato può sospendere il termine di cui al paragrafo 2 per consentire ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati di preparare le spiegazioni.
4. Per esaminare la questione, il comitato designa uno dei propri membri come relatore. Il comitato può nominare esperti indipendenti per fornire consulenze su specifiche questioni. Alla nomina di tali esperti, il comitato ne definisce i compiti e specifica il termine entro il quale devono essere spletati.
5. Entro 15 giorni dall'adozione del parere da parte del comitato, l'Agenzia trasmette il parere del comitato agli Stati membri, alla Commissione e ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati, unitamente a una relazione di valutazione di uno o più medicinali veterinari e alla motivazione delle conclusioni raggiunte.
6. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere del comitato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può notificare per iscritto all'Agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere. In tal caso, entro 60 giorni dal ricevimento del parere, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette all'Agenzia le motivazioni dettagliate della sua domanda di riesame.
7. Entro 60 giorni dal ricevimento della domanda di cui al paragrafo 6, il comitato procede al riesame del suo parere. Le motivazioni delle conclusioni raggiunte sono allegate alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5.

#### Articolo 84

##### **Decisione successiva al deferimento nell'interesse dell'Unione**

1. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere di cui all'articolo 83, paragrafo 5, e fatte salve le procedure di cui all'articolo 83, paragrafo 6 e paragrafo 7, la Commissione predisponde una proposta di decisione. Se la proposta di decisione non è conforme al parere dell'Agenzia, la Commissione provvede ad allegare a tale proposta di decisione anche una spiegazione dettagliata dei motivi delle differenze.
2. La Commissione trasmette la proposta di decisione agli Stati membri.
3. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione sul deferimento nell'interesse dell'Unione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2. Salvo indicazione contraria nella notifica di deferimento ai sensi all'articolo 82, la decisione della Commissione si applica ai medicinali veterinari interessati dal deferimento.
4. Se i medicinali veterinari interessati dal deferimento sono stati autorizzati mediante procedure nazionali, di mutuo riconoscimento o decentrata, la decisione della Commissione di cui al paragrafo 3 è indirizzata a tutti gli Stati membri e inviata per informazione ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati.
5. Le autorità competenti e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati adottano tutte le misure necessarie relativamente alle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari in questione, al fine di conformarsi alla decisione della Commissione di cui al paragrafo 3 del presente articolo entro 30 giorni dalla sua notifica, a meno che in tale decisione non sia previsto un termine diverso. Tale misura comprende, ove appropriato, una richiesta al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una domanda di variazione ai sensi dell'articolo 62, paragrafo 1.
6. Nel caso di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata interessati dal deferimento, la Commissione invia la propria decisione di cui al paragrafo 3 al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la comunica anche agli Stati membri.

7. I medicinali veterinari autorizzati con procedura nazionale, che sono stati oggetto di una procedura di deferimento sono trasferiti a una procedura di riconoscimento reciproco.

#### CAPO V

### MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI

#### Articolo 85

#### **Medicinali veterinari omeopatici**

1. I medicinali veterinari omeopatici che rispettano le condizioni di cui all'articolo 86 sono registrati conformemente all'articolo 87.

2. Per i medicinali veterinari omeopatici che non soddisfano le condizioni di cui all'articolo 86 si applica l'articolo 5.

#### Articolo 86

#### **Registrazione dei medicinali veterinari omeopatici**

1. È soggetto a una procedura di registrazione il medicinale veterinario omeopatico che rispetta tutte le seguenti condizioni:

- a) la via di somministrazione del medicinale è descritta nella farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, nelle farmacopee ufficiali degli Stati membri;
- b) il grado di diluizione è sufficiente per garantire la sua sicurezza e non contiene più di una parte per 10 000 di tintura madre;
- c) sulla sua etichettatura o nelle informazioni di qualunque tipo relative al medicinale non appare alcuna indicazione terapeutica.

2. Gli Stati membri possono stabilire procedure per la registrazione dei medicinali veterinari omeopatici in aggiunta a quelle stabilite nel presente capo.

#### Articolo 87

#### **Domanda e procedura per la registrazione dei medicinali veterinari omeopatici**

1. Nella domanda di registrazione di un medicinale veterinario omeopatico sono inclusi i seguenti documenti:

- a) la denominazione scientifica o un'altra denominazione descritta in una farmacopea del/i ceppo/i omeopatico/i, con indicazione della via di somministrazione, della forma farmaceutica e del grado di diluizione da registrare;
- b) un fascicolo che descriva le modalità di ottenimento e di controllo del/i ceppo/i omeopatico/i e che ne giustifichi l'uso omeopatico in base a un'adeguata bibliografia; nel caso di medicinali veterinari omeopatici contenenti sostanze biologiche, una descrizione delle misure adottate per garantire l'assenza di patogeni;
- c) il fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e una descrizione del metodo di diluizione e dinamizzazione;
- d) l'autorizzazione alla fabbricazione per i medicinali veterinari omeopatici in questione;
- e) le copie di tutte le registrazioni ottenute per gli stessi medicinali veterinari omeopatici in altri Stati membri;
- f) il testo riportato sul foglietto illustrativo, sui confezionamenti primari ed esterni dei medicinali veterinari omeopatici da registrare;
- g) i dati concernenti la stabilità del medicinale veterinario omeopatico;
- h) nel caso di medicinali veterinari omeopatici per specie animali destinate alla produzione di alimenti, le sostanze attive sono le sostanze farmacologicamente attive autorizzate ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e di qualsiasi atto adottato sulla base di tale regolamento.

2. Una domanda di registrazione può riguardare una serie di medicinali veterinari omeopatici della stessa forma farmaceutica e derivati dagli stessi ceppi omeopatici.

3. L'autorità competente può fissare le condizioni alle quali il medicinale veterinario omeopatico registrato può essere reso disponibile sul mercato.

4. La procedura di registrazione di un medicinale omeopatico veterinario è completata entro 90 giorni dalla presentazione di una domanda valida.

5. Un titolare della registrazione di medicinali veterinari omeopatici ha i medesimi obblighi di un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, alle condizioni di cui all'articolo 2, paragrafo 5.
6. La registrazione relativa a un medicinale veterinario omeopatico è rilasciata solo a un richiedente stabilito nell'Unione. Il requisito di essere stabiliti nell'Unione si applica anche ai titolari della registrazione.

#### CAPO VI

### FABBRICAZIONE, IMPORTAZIONE ED ESPORTAZIONE

#### Articolo 88

#### **Autorizzazioni alla fabbricazione**

1. Un'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta per svolgere una delle seguenti attività:
  - a) la fabbricazione di medicinali veterinari anche se destinati soltanto all'esportazione;
  - b) la realizzazione di una qualsiasi parte del processo di fabbricazione di un medicinale veterinario o della sua elaborazione finale, inclusi la lavorazione, l'assemblaggio, l'imballaggio e il reimballaggio, l'etichettatura e la rietichettatura, l'immagazzinaggio, la sterilizzazione, le prove o il rilascio del medicinale o la fornitura, come parte di tale processo: oppure
  - c) l'importazione di medicinali veterinari.
2. Nonostante quanto disposto al paragrafo 1 del presente articolo, gli Stati membri possono decidere che non è richiesta un'autorizzazione alla fabbricazione per la preparazione, la suddivisione, i cambiamenti dell'imballaggio o della presentazione di medicinali veterinari, se tali processi sono effettuati solo per la vendita al dettaglio direttamente al pubblico conformemente agli articoli 103 e 104.
3. Quando si applica il paragrafo 2, il foglietto illustrativo è consegnato con ogni frazione della confezione e il numero del lotto e la data di scadenza sono indicati chiaramente.
4. Le autorità competenti registrano le autorizzazioni alla fabbricazione da esse concesse nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso istituita ai sensi dell'articolo 91.
5. Le autorizzazioni di fabbricazione sono valide in tutta l'Unione.

#### Articolo 89

#### **Domanda per un'autorizzazione alla fabbricazione**

1. La domanda per un'autorizzazione alla fabbricazione è presentata a un'autorità competente dello Stato membro in cui si trova il sito di fabbricazione.
2. Una domanda di autorizzazione alla fabbricazione contiene almeno le seguenti informazioni:
  - a) i medicinali veterinari da fabbricare o importare;
  - b) il nome o la ragione sociale, nonché il domicilio o la sede sociale permanente del richiedente;
  - c) le forme farmaceutiche da fabbricare o importare;
  - d) i dettagli sul sito di fabbricazione in cui i medicinali veterinari saranno fabbricati o importati;
  - e) una dichiarazione attestante che il richiedente soddisfa i requisiti di cui all'articolo 93 e all'articolo 97.

#### Articolo 90

#### **Procedura per il rilascio delle autorizzazioni alla fabbricazione**

1. Prima di rilasciare un'autorizzazione alla fabbricazione, l'autorità competente effettua un'ispezione del sito di fabbricazione.
2. L'autorità competente può chiedere al richiedente di presentare ulteriori informazioni oltre a quelle fornite nella domanda di cui all'articolo 89. Quando l'autorità competente si avvale di tale facoltà, il termine di cui al paragrafo 4 del presente articolo è sospeso o revocato finché il richiedente non abbia fornito i dati supplementari richiesti.
3. Un'autorizzazione alla fabbricazione si applica soltanto al sito di fabbricazione e alle forme farmaceutiche specificati nella domanda di cui all'articolo 89.

4. Gli Stati membri stabiliscono le procedure per il rilascio o il diniego delle autorizzazioni alla fabbricazione. Tali procedure non superano i 90 giorni dal ricevimento di una domanda di autorizzazione alla fabbricazione da parte dell'autorità competente.

5. Un'autorizzazione alla fabbricazione può essere condizionata, in quanto soggetta all'obbligo per il richiedente di adottare provvedimenti o introdurre procedure specifiche entro un dato termine. Nel caso in cui sia rilasciata un'autorizzazione alla fabbricazione condizionata, essa è sospesa o revocata se tale obbligo non è rispettato.

#### Articolo 91

##### **Banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso**

1. L'Agenzia istituisce e mantiene una banca dati dell'Unione della fabbricazione, dell'importazione e della distribuzione all'ingrosso («banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso»).

2. La banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso comprende informazioni relative alla concessione, sospensione o revoca da parte delle autorità competenti di tutte le autorizzazioni alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso, dei certificati di buona pratica di fabbricazione, e alle registrazioni dei fabbricanti, degli importatori e dei distributori di sostanze attive.

3. Le autorità competenti registrano nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso le informazioni relative alle autorizzazioni alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso e ai certificati rilasciati ai sensi degli articoli 90, 94 e 100, insieme alle informazioni sugli importatori, sui fabbricanti e sui distributori di sostanze attive registrati ai sensi dell'articolo 95.

4. L'Agenzia elabora, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, le specifiche funzionali, compreso il formato per la trasmissione elettronica dei dati, della banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso.

5. L'Agenzia provvede affinché le informazioni trasmesse alla banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso siano collazionate e rese accessibili e i dati siano condivisi.

6. Le autorità competenti hanno pieno accesso alla banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso.

7. Il pubblico può accedere alle informazioni della banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso, senza la possibilità di modificare le informazioni ivi contenute.

#### Articolo 92

##### **Modifiche delle autorizzazioni alla fabbricazione su richiesta**

1. Se il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione chiede una modifica di tale autorizzazione, la procedura di esame della sua domanda non può superare 30 giorni dalla data di ricevimento della domanda da parte dell'autorità competente. In casi giustificati, anche quando è necessaria un'ispezione, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni dall'autorità competente.

2. La richiesta di cui al paragrafo 1 contiene una descrizione della modifica richiesta.

3. L'autorità competente può chiedere al titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, entro il termine di cui al paragrafo 1, di fornire informazioni supplementari entro una data scadenza e può decidere di effettuare un'ispezione. La procedura è sospesa fino a quando non sono state fornite le informazioni supplementari richieste.

4. L'autorità competente valuta la richiesta di cui al paragrafo 1, informa il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del risultato della valutazione e modifica, se del caso, l'autorizzazione alla fabbricazione e aggiorna, se del caso, la banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso.

#### Articolo 93

##### **Obblighi del titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione**

1. Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione:

a) dispone di locali, attrezzature tecniche e impianti di prova adeguati e sufficienti per le attività indicate nella sua autorizzazione alla fabbricazione;

b) dispone dei servizi di almeno una persona qualificata di cui all'articolo 97 e assicura che la persona qualificata operi ai sensi di tale articolo;

c) consente alla persona qualificata di cui all'articolo 97 di adempiere alle proprie funzioni, in particolare fornendo accesso a tutti i necessari documenti e locali e mettendo a sua disposizione tutte le attrezzature tecniche e gli impianti di prova necessari;

d) notifica all'autorità competente almeno 30 giorni prima della sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 97 o, se la notifica preventiva non è possibile in quanto la sostituzione è inattesa, informa immediatamente l'autorità competente;

- e) dispone dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro in questione, sia per quanto riguarda la fabbricazione che i controlli;
- f) consente ai rappresentanti dell'autorità competente di accedere in qualsiasi momento ai locali;
- g) tiene registrazioni dettagliate di tutti i medicinali veterinari forniti dal titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi dell'articolo 96 e conserva i campioni di ciascun lotto;
- h) fornisce medicinali veterinari solo ai distributori all'ingrosso di medicinali veterinari;
- i) informa immediatamente l'autorità competente e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ove il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ottenga informazioni secondo cui i medicinali veterinari che rientrano nell'ambito della sua autorizzazione alla fabbricazione sono falsificati o si sospetta che siano falsificati, a prescindere dal fatto che i medicinali veterinari in questione siano stati distribuiti nell'ambito della catena di fornitura legale o attraverso canali illegali, inclusa la vendita illegale mediante i servizi della società dell'informazione;
- j) si attiene alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari e utilizza come materiali di partenza solo sostanze attive fabbricate secondo la buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo la buona pratica di distribuzione per le sostanze attive;
- k) verifica che ciascun fabbricante, distributore e importatore all'interno dell'Unione dal quale il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ottiene le sostanze attive sia registrato presso l'autorità competente dello Stato membro in cui il fabbricante, il distributore e l'importatore sono stabiliti, ai sensi dell'articolo 95;
- l) effettua audit basati sulla valutazione del rischio sui fabbricanti, distributori e importatori dai quali il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ottiene le sostanze attive.

2. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, misure in materia di buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari e per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza di cui al paragrafo 1, lettera j), del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### *Articolo 94*

### **Certificati di buona pratica di fabbricazione**

1. Entro 90 giorni da un'ispezione, l'autorità competente rilascia un certificato di buona pratica di fabbricazione del fabbricante per il sito di fabbricazione interessato se l'ispezione stabilisce che il fabbricante in questione è conforme ai requisiti di cui al presente regolamento e all'atto di esecuzione di cui all'articolo 93, paragrafo 2.
2. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1 del presente articolo accerta l'inosservanza da parte del fabbricante della buona pratica di fabbricazione, tale informazione è iscritta nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 91.
3. Le conclusioni raggiunte in seguito all'ispezione di un fabbricante sono valide in tutta l'Unione.
4. Un'autorità competente, la Commissione o l'Agenzia possono chiedere al fabbricante stabilito in un paese terzo di sottoporsi a un'ispezione di cui al paragrafo 1, fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e un paese terzo,
5. Gli importatori di medicinali veterinari, prima che tali prodotti siano forniti all'Unione, assicurano che il fabbricante stabilito in un paese terzo sia in possesso di un certificato di buona pratica di fabbricazione rilasciato da un'autorità competente oppure, nel caso in cui il paese terzo è parte di un accordo concluso tra l'Unione e il paese terzo, che vi sia una conferma equivalente.

#### *Articolo 95*

### **Importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive stabiliti nell'Unione**

1. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive utilizzate come materiali di partenza nei medicinali veterinari, che sono stabiliti nell'Unione, registrano la loro attività presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti e si conformano alla buona pratica di fabbricazione o alla buona pratica di distribuzione, a seconda del caso.
2. Il modulo per registrare l'attività presso l'autorità competente comprende almeno le seguenti informazioni:
  - a) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente;

- b) le sostanze attive da importare, fabbricare o distribuire;
- c) i dettagli sui locali e le attrezzature tecniche;
3. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori delle sostanze attive di cui al paragrafo 1 trasmettono il modulo di registrazione all'autorità competente almeno 60 giorni prima dell'inizio previsto della loro attività. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive operanti prima del 28 gennaio 2022 trasmettono il modulo di registrazione all'autorità competente entro il 29 marzo 2022.
4. L'autorità competente può decidere, sulla base di una valutazione del rischio, di effettuare un'ispezione. Se, entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione, l'autorità competente comunica che sarà effettuata un'ispezione, l'attività non comincia prima che l'autorità competente abbia notificato che l'attività può cominciare. In tal caso l'autorità competente, entro 60 giorni dalla notifica della sua intenzione di effettuare l'ispezione, effettua l'ispezione e comunica i risultati dell'ispezione agli importatori, ai fabbricanti e ai distributori di sostanze attive di cui al paragrafo 1. Se, entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione, l'autorità competente non ha comunicato che sarà effettuata un'ispezione, l'attività può cominciare.
5. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive di cui al paragrafo 1 trasmettono annualmente all'autorità competente un elenco delle modifiche intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di registrazione. Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive fabbricate, importate o distribuite è immediatamente notificata.
6. Le autorità competenti iscrivono le informazioni fornite conformemente al paragrafo 2 del presente articolo e all'articolo 132 nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 91.
7. Il presente articolo non pregiudica quanto previsto dall'articolo 94.
8. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, misure in materia di buona pratica di distribuzione per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### Articolo 96

##### Tenuta di registrazioni

1. Per tutti i medicinali veterinari che fornisce, il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione tiene registrazioni delle seguenti informazioni:
- a) la data della transazione;
- b) la denominazione del medicinale veterinario, il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se del caso, nonché la forma farmaceutica e il dosaggio, a seconda dei casi;
- c) la quantità fornita;
- d) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del destinatario;
- e) il numero del lotto;
- f) la data di scadenza.
2. Le registrazioni di cui al paragrafo 1 sono rese disponibili alle autorità competenti a fini d'ispezione per un anno dopo la data di scadenza del lotto o, se tale periodo è inferiore a cinque anni dalla registrazione, per almeno cinque anni.

#### Articolo 97

##### Persona qualificata responsabile della fabbricazione e del rilascio dei lotti

1. Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione dispone in modo permanente dei servizi di almeno una persona qualificata che soddisfa le condizioni di cui al presente articolo ed è responsabile, in particolare, dell'esecuzione delle funzioni specificate al presente articolo.
2. La persona qualificata di cui al paragrafo 1 deve possedere un diploma universitario in almeno una delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina umana, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia.
3. La persona qualificata di cui al paragrafo 1 deve aver acquisito una pratica di almeno due anni nelle attività di garanzia della qualità dei medicinali, di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive nonché nelle verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali veterinari, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione.

La durata dell'esperienza pratica richiesta al primo comma può essere ridotta di un anno quando la durata del ciclo di formazione universitaria è di almeno cinque anni e di un anno e mezzo quando la durata di tale ciclo di formazione universitaria è di almeno sei anni.

4. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, qualora sia una persona fisica, può assumersi la responsabilità di cui al paragrafo 1 se soddisfa personalmente le condizioni di cui ai paragrafi 2 e 3.

5. L'autorità competente può stabilire le opportune procedure amministrative intese a verificare che una persona qualificata di cui al paragrafo 1 soddisfi le condizioni di cui ai paragrafi 2 e 3.

6. La persona qualificata di cui al paragrafo 1 assicura che ogni lotto di medicinali veterinari sia fabbricato conformemente alla buona pratica di fabbricazione e sottoposto a prove conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale persona qualificata redige una relazione di controllo al riguardo. Tali relazioni di controllo sono valide in tutta l'Unione.

7. Se i medicinali veterinari sono importati, la persona qualificata di cui al paragrafo 1 assicura che ciascun lotto di fabbricazione importato sia stato sottoposto nell'Unione a un'analisi qualitativa e quantitativa completa di almeno tutte le sostanze attive e a tutte le altre prove necessarie per garantire la qualità dei medicinali veterinari conformemente alle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio e che il lotto sia stato fabbricato nel rispetto della buona pratica di fabbricazione.

8. La persona qualificata di cui al paragrafo 1 registra ogni lotto di fabbricazione rilasciato. Tali registrazioni sono aggiornate man mano che vengono effettuate le operazioni e rimangono a disposizione dell'autorità competente per un anno dopo la data di scadenza del lotto o, se tale periodo è inferiore a cinque anni dalla registrazione, per almeno cinque anni.

9. Se i medicinali veterinari fabbricati nell'Unione sono esportati e successivamente reimportati nell'Unione da un paese terzo, si applicano le disposizioni del paragrafo 6.

10. Se i medicinali veterinari sono importati da paesi terzi con i quali l'Unione ha concluso accordi sull'applicazione di norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite conformemente all'articolo 93, paragrafo 2, e se viene dimostrato che le prove di cui al paragrafo 6 del presente articolo sono state effettuate nel paese di esportazione, la persona qualificata può redigere la relazione di controllo di cui al paragrafo 6 del presente articolo senza che siano effettuate le prove necessarie di cui al paragrafo 7 del presente articolo, salvo decisione contraria dell'autorità competente dello Stato membro di importazione.

#### *Articolo 98*

### **Certificati dei medicinali veterinari**

1. Su richiesta di un fabbricante o di un esportatore dei medicinali veterinari o delle autorità di un paese terzo importatore, l'autorità competente o l'Agenzia certifica che:

- a) il fabbricante è titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione;
- b) il fabbricante possiede un certificato di buona pratica di fabbricazione di cui all'articolo 94; o
- c) al medicinale veterinario in questione è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato o, nel caso di una richiesta all'Agenzia, un'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata.

2. Quando rilascia tali certificati, l'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, tiene conto delle pertinenti disposizioni amministrative in vigore relativamente al contenuto e al formato di tali certificati.

#### *CAPO VII*

### **FORNITURA E IMPIEGO**

#### *Sezione 1*

### **Distribuzione all'ingrosso**

#### *Articolo 99*

### **Autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso**

1. La distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari richiede il possesso di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso.

2. I titolari delle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso sono stabiliti nell'Unione.

3. Le autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso sono valide in tutta l'Unione.



4. Gli Stati membri possono decidere che le forniture di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da un rivenditore al dettaglio a un altro nello stesso Stato membro non sono soggette all'obbligo di possesso di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso.
5. In deroga al paragrafo 1, il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione non è tenuto a possedere un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso per i medicinali veterinari oggetto dell'autorizzazione alla fabbricazione.
6. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, misure in materia di buona pratica di distribuzione per i medicinali veterinari. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### Articolo 100

##### **Domanda e procedure per le autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso**

1. La domanda di autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso è presentata all'autorità competente nello Stato membro in cui sono ubicati il sito o i siti del distributore all'ingrosso.
2. Nella domanda il richiedente dimostra che sono rispettati i seguenti requisiti:
  - a) il richiedente dispone di personale con competenze tecniche e in particolare di almeno una persona designata come responsabile, nel rispetto delle condizioni previste dalle disposizioni nazionali;
  - b) il richiedente dispone di locali adeguati e sufficienti, rispondenti ai requisiti stabiliti dallo Stato membro in questione per quanto riguarda la conservazione e la manipolazione dei medicinali veterinari;
  - c) il richiedente dispone di un piano che garantisce l'esecuzione effettiva di qualsiasi misura di ritiro o di richiamo dal mercato ordinata dalle autorità competenti o dalla Commissione o eseguita in collaborazione con il fabbricante o con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario in questione;
  - d) il richiedente dispone di un sistema adeguato di registrazione per garantire il rispetto dei requisiti di cui all'articolo 101;
  - e) il richiedente dispone di una dichiarazione in cui afferma di soddisfare i requisiti di cui all'articolo 101.
3. Gli Stati membri stabiliscono le procedure per il rilascio, il diniego, la sospensione, la revoca o la modifica delle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso.
4. Le procedure di cui al paragrafo 3 non superano 90 giorni a decorrere, se applicabile, dalla data di ricevimento della domanda da parte dell'autorità competente ai sensi delle disposizioni nazionali.
5. L'autorità competente:
  - a) informa il richiedente dell'esito della valutazione;
  - b) rilascia, nega o modifica l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso; e
  - c) inserisce le informazioni relative all'autorizzazione nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 91.

#### Articolo 101

##### **Obblighi dei distributori all'ingrosso**

1. I distributori all'ingrosso si riforniscono di medicinali veterinari soltanto presso i titolari di un'autorizzazione alla fabbricazione o presso altri titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso.
2. Un distributore all'ingrosso fornisce medicinali veterinari soltanto alle persone autorizzate a svolgere attività di vendita al dettaglio in uno Stato membro ai sensi dell'articolo 103, paragrafo 1, ad altri distributori all'ingrosso di medicinali veterinari e ad altre persone o entità ai sensi delle disposizioni nazionali.
3. Il titolare di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dispone in modo permanente dei servizi di almeno una persona responsabile della distribuzione all'ingrosso.
4. I distributori all'ingrosso assicurano, nei limiti delle proprie responsabilità, la fornitura adeguata e continua di medicinali veterinari alle persone autorizzate a fornirli ai sensi dell'articolo 103, paragrafo 1, in modo da soddisfare le esigenze in termini di sanità animale nello Stato membro in questione.
5. I distributori all'ingrosso rispettano la buona pratica di distribuzione per i medicinali veterinari di cui all'articolo 99, paragrafo 6.

6. I distributori all'ingrosso informano immediatamente l'autorità competente e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora riconoscano o sospettino che i medicinali veterinari ricevuti o loro offerti siano falsificati.

7. Il distributore all'ingrosso tiene registrazioni dettagliate contenenti almeno le seguenti informazioni riguardo a ciascuna transazione:

- a) la data della transazione;
- b) la denominazione del medicinale veterinario, con indicazione, se del caso, della forma farmaceutica e del dosaggio;
- c) il numero del lotto;
- d) la scadenza del medicinale veterinario;
- e) la quantità ricevuta o fornita, con indicazione della confezione e del numero di confezioni;
- f) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del fornitore in caso di acquisto o del ricevente in caso di vendita.

8. Almeno una volta all'anno il titolare di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso effettua un audit dettagliato delle scorte di magazzino e confronta i medicinali veterinari in entrata e in uscita registrati con i medicinali veterinari detenuti al momento in scorta di magazzino. Ogni discrepanza riscontrata è registrata. Tali registrazioni sono a disposizione per le ispezioni delle autorità competenti per un periodo di cinque anni.

#### Articolo 102

#### **Commercio parallelo di medicinali veterinari**

1. Ai fini del commercio parallelo di medicinali veterinari, il distributore all'ingrosso assicura che il medicinale veterinario che intende ottenere da uno Stato membro («Stato membro di origine») e distribuire in un altro Stato membro («Stato membro di destinazione») abbia un'origine comune al medicinale veterinario già autorizzato nello Stato membro di destinazione. Si considera che i medicinali veterinari abbiano un'origine comune qualora soddisfino tutte le seguenti condizioni:

- a) hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive ed eccipienti;
- b) hanno la stessa forma farmaceutica;
- c) hanno le stesse informazioni cliniche e, se pertinente, lo stesso tempo di attesa; e
- d) sono stati fabbricati dallo stesso fabbricante o da un fabbricante che opera in licenza seguendo la medesima formulazione.

2. Il medicinale veterinario ottenuto da uno Stato membro di origine rispetta i requisiti dello Stato membro di destinazione in materia di etichettatura e di lingua.

3. Le autorità competenti stabiliscono procedure amministrative per il commercio parallelo di medicinali veterinari e per l'approvazione della domanda di commercio parallelo di tali medicinali.

4. Le autorità competenti dello Stato membro di destinazione pubblicano nella banca dati dei medicinali di cui all'articolo 55 l'elenco di medicinali veterinari che sono oggetto di commercio parallelo in tale Stato membro.

5. Un distributore all'ingrosso che non sia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente dello Stato membro di origine la propria intenzione di effettuare un commercio parallelo del medicinale veterinario in uno Stato membro di destinazione.

6. Ciascun distributore all'ingrosso che intenda effettuare un commercio parallelo di un medicinale veterinario in uno Stato membro di destinazione rispetta almeno i seguenti obblighi:

- a) presenta una dichiarazione all'autorità competente nello Stato membro di destinazione e adotta misure adeguate per garantire che il distributore all'ingrosso nello Stato membro di origine lo tenga informato in merito a eventuali questioni di farmacovigilanza;
- b) notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di destinazione in merito al medicinale veterinario che sarà ottenuto dallo Stato membro di origine e che è destinato a essere immesso sul mercato nello Stato membro di destinazione almeno un mese prima di presentare all'autorità competente la domanda di commercio parallelo in tale medicinale veterinario;

- c) dichiara per iscritto all'autorità competente dello Stato membro di destinazione di avere provveduto alla notifica di cui alla lettera b) al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di destinazione, fornendo altresì una copia di tale notifica;
  - d) non commercia un medicinale veterinario che sia stato richiamato dal mercato dello Stato membro di origine o dello Stato membro di destinazione per motivi di qualità, sicurezza o efficacia;
  - e) raccoglie le informazioni sui sospetti eventi avversi e le segnala al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario oggetto di commercio parallelo.
7. All'elenco di cui al paragrafo 4 sono allegate le seguenti informazioni per tutti i medicinali veterinari:
- a) la denominazione del medicinale veterinario;
  - b) le sostanze attive,
  - c) le forme farmaceutiche;
  - d) la classificazione dei medicinali veterinari nello Stato membro di destinazione;
  - e) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario nello Stato membro di origine;
  - f) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali veterinari nello Stato membro di destinazione;
  - g) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del distributore all'ingrosso nello Stato membro di origine e del distributore all'ingrosso nello Stato membro di destinazione.
8. Il presente articolo non si applica ai medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata.

## Sezione 2

### Vendita al dettaglio

#### Articolo 103

#### **Vendita al dettaglio di medicinali veterinari e tenuta delle registrazioni**

1. Le norme in materia di rivendita al dettaglio di medicinali veterinari sono determinate dalla legislazione nazionale, salvo altrimenti disposto dal presente regolamento.
2. Fatto salvo l'articolo 99, paragrafo 4, i rivenditori al dettaglio di medicinali veterinari si riforniscono di medicinali veterinari soltanto presso i titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso.
3. I rivenditori al dettaglio di medicinali veterinari conservano registrazioni dettagliate delle seguenti informazioni riguardo ciascuna transazione relativa a medicinali veterinari che richiedono una prescrizione veterinaria conformemente all'articolo 34:
  - a) la data della transazione;
  - b) la denominazione del medicinale veterinario, con indicazione, se appropriato, della forma farmaceutica e del dosaggio;
  - c) il numero del lotto;
  - d) la quantità ricevuta o fornita;
  - e) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del fornitore in caso di acquisto o del ricevente in caso di vendita;
  - f) il nome e i contatti del veterinario che ha prescritto il medicinale e, se pertinente, una copia della prescrizione veterinaria;
  - g) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
4. Ove lo reputino necessario, gli Stati membri possono richiedere che i rivenditori al dettaglio conservino registrazioni dettagliate sulle transazioni relative ai medicinali veterinari non soggetti a prescrizione veterinaria.
5. Almeno una volta all'anno il rivenditore al dettaglio effettua un audit dettagliato delle scorte di magazzino e confronta i medicinali veterinari in entrata e in uscita registrati con i medicinali veterinari detenuti al momento in scorta di magazzino. Ogni discrepanza riscontrata va registrata. I risultati dell'audit dettagliato e delle registrazioni di cui al paragrafo 3 del presente articolo sono a disposizione per le ispezioni delle autorità competenti, ai sensi dell'articolo 123, per un periodo di cinque anni.

6. Gli Stati membri possono imporre condizioni giustificate dalla tutela della salute pubblica e della sanità animale o dell'ambiente per la vendita al dettaglio di medicinali veterinari sul loro territorio, purché tali condizioni siano conformi al diritto dell'Unione e siano proporzionate e non discriminatorie.

#### Articolo 104

##### **Vendita al dettaglio di medicinali veterinari a distanza**

1. Le persone autorizzate a fornire medicinali veterinari ai sensi dell'articolo 103, paragrafo 1, del presente regolamento possono offrire medicinali veterinari tramite i servizi della società dell'informazione, ai sensi della direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(25)</sup>, a persone fisiche o giuridiche stabilite nell'Unione, a condizione che tali medicinali veterinari non siano soggetti a prescrizione veterinaria ai sensi dell'articolo 34 del presente regolamento e siano conformi al presente regolamento e alla normativa pertinente dello Stato membro in cui i medicinali veterinari sono venduti al dettaglio.

2. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, uno Stato membro può consentire che le persone autorizzate a fornire medicinali veterinari ai sensi dell'articolo 103, paragrafo 1, offrano medicinali veterinari soggetti a prescrizione veterinaria ai sensi dell'articolo 34 tramite i servizi della società dell'informazione, a condizione che lo Stato membro abbia predisposto un sistema sicuro per tali forniture. Tale permesso è accordato soltanto a persone stabilite nel loro territorio e la fornitura avviene soltanto nel territorio di tale Stato membro.

3. Lo Stato membro di cui al paragrafo 2 garantisce che siano applicate misure adeguate per assicurare il rispetto dei requisiti relativi alla prescrizione veterinaria in relazione alla fornitura mediante i servizi della società dell'informazione, notifica alla Commissione e agli altri Stati membri se si avvale della deroga di cui al paragrafo 2 e, ove necessario, coopera con la Commissione e gli altri Stati membri per evitare conseguenze indesiderate di tale fornitura. Gli Stati membri stabiliscono norme relative a sanzioni adeguate al fine di garantire il rispetto delle norme nazionali adottate, incluse norme sulla revoca dei permessi in questione.

4. Le persone e le attività di cui ai paragrafi 1 e 2 del presente articolo sono soggette ai controlli di cui all'articolo 123 da parte dell'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il rivenditore al dettaglio.

5. Oltre alle informazioni richieste all'articolo 6 della direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(26)</sup>, i rivenditori al dettaglio che offrono medicinali veterinari tramite i servizi della società dell'informazione forniscono almeno le seguenti informazioni:

- a) i contatti dell'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il rivenditore al dettaglio che offre il medicinale veterinario;
- b) un collegamento ipertestuale al sito web dello Stato membro di stabilimento, realizzato ai sensi del paragrafo 8 del presente articolo;
- c) il logo comune, realizzato ai sensi del paragrafo 6 del presente articolo chiaramente visibile su ciascuna pagina del sito web relativo alla vendita a distanza di medicinali veterinari e contenente un collegamento ipertestuale alla voce corrispondente al rivenditore al dettaglio nell'elenco dei rivenditori al dettaglio autorizzati di cui al paragrafo 8, lettera c), del presente articolo.

6. La Commissione definisce un logo comune ai sensi del paragrafo 7, che sia riconoscibile in tutta l'Unione e che consenta l'identificazione dello Stato membro in cui è stabilita la persona che mette in vendita a distanza medicinali veterinari. Il logo è chiaramente visibile sui siti web che mettono in vendita medicinali veterinari a distanza.

7. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, il disegno del logo comune di cui al paragrafo 6 del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

<sup>(25)</sup> Direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 settembre 2015, che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione (GU L 241 del 17.9.2015, pag. 1).

<sup>(26)</sup> Direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2000, relativa a taluni aspetti giuridici dei servizi della società dell'informazione, in particolare il commercio elettronico, nel mercato interno (Direttiva sul commercio elettronico) (GU L 178 del 17.7.2000, pag. 1).

8. Ciascuno Stato membro crea un sito web per la vendita di medicinali veterinari a distanza, che contiene almeno i seguenti dati:

- a) informazioni sulla normativa nazionale relativa alla vendita di medicinali veterinari a distanza tramite i servizi della società dell'informazione, ai sensi dei paragrafi 1 e 2, incluse informazioni sul fatto che vi possono essere differenze tra Stati membri riguardo alla classificazione della fornitura di medicinali veterinari;
- b) informazioni sul logo comune;
- c) un elenco dei rivenditori al dettaglio stabiliti nello Stato membro, autorizzati a mettere in vendita medicinali veterinari a distanza tramite i servizi della società dell'informazione, ai sensi dei paragrafi 1 e 2, e gli indirizzi Internet di tali rivenditori al dettaglio.

9. L'Agenzia crea un sito web che fornisce informazioni sul logo comune. Il sito web dell'Agenzia indica esplicitamente che i siti web degli Stati membri contengono informazioni sulle persone autorizzate a mettere in vendita medicinali veterinari a distanza tramite i servizi della società dell'informazione nello Stato membro in questione.

10. Gli Stati membri possono imporre condizioni, giustificate da motivi di tutela della salute pubblica, per la vendita sul proprio territorio di medicinali veterinari messi in vendita a distanza tramite i servizi della società dell'informazione.

11. I siti web creati dagli Stati membri contengono un collegamento ipertestuale al sito web dell'Agenzia, realizzato ai sensi del paragrafo 9.

#### Articolo 105

##### **Prescrizioni veterinarie**

1. Una prescrizione veterinaria per un medicinale antimicrobico per metafilassi è emessa soltanto in seguito a una diagnosi della malattia infettiva da parte di un veterinario.

2. Il veterinario è in grado di fornire una giustificazione su una prescrizione veterinaria di medicinali antimicrobici, in particolare per metafilassi e profilassi.

3. Una prescrizione veterinaria è emessa soltanto in seguito a un esame clinico o a qualsiasi altra adeguata valutazione dello stato di salute dell'animale o del gruppo di animali da parte di un veterinario.

4. In deroga all'articolo 4, punto 33, e al paragrafo 3 del presente articolo, uno Stato membro può consentire che una prescrizione veterinaria sia rilasciata da un professionista diverso da un veterinario, abilitato a tal fine ai sensi della legislazione nazionale applicabile al momento dell'entrata in vigore del presente regolamento. Tali prescrizioni sono valide soltanto in tale Stato membro e non includono medicinali antimicrobici né altri medicinali veterinari per i quali è necessaria una diagnosi da parte di un veterinario.

Alle prescrizioni veterinarie rilasciate da un professionista diverso da un veterinario si applicano *mutatis mutandis* i paragrafi 5, 6, 8, 9 e 11 del presente articolo.

5. Una prescrizione veterinaria contiene almeno i seguenti elementi:

- a) l'identificazione dell'animale o dei gruppi di animali da sottoporre al trattamento;
- b) nome, cognome e contatti del proprietario o detentore dell'animale;
- c) la data della prescrizione;
- d) nome, cognome e contatti del veterinario, incluso, se disponibile, il numero d'iscrizione all'albo professionale;
- e) la firma o una forma equivalente di identificazione elettronica del veterinario;
- f) la denominazione del medicinale prescritto, con l'indicazione delle sostanze attive;
- g) la forma farmaceutica e il dosaggio;
- h) la quantità prescritta o il numero di confezioni, con l'indicazione della dimensione della confezione;
- i) la posologia;
- j) per le specie animali destinate alla produzione di alimenti, il tempo di attesa, anche se pari a zero;

- k) le avvertenze necessarie per assicurare l'uso corretto, anche per quanto riguarda, se del caso, l'uso prudente degli antimicrobici;
- l) se un medicinale è prescritto ai sensi degli articoli 112, 113 e 114, una dichiarazione a tal riguardo;
- m) se un medicinale è prescritto ai sensi dell'articolo 107, paragrafi 3 e 4, una dichiarazione a tal riguardo.
6. La quantità dei medicinali prescritti è limitata alla quantità richiesta per il trattamento o la terapia in questione. Per quanto riguarda i medicinali antimicrobici per metafilassi e profilassi, essi sono prescritti soltanto per una durata limitata al periodo di rischio.
7. Le prescrizioni veterinarie rilasciate ai sensi del paragrafo 3 sono riconosciute in tutta l'Unione.
8. La Commissione può, mediante atti di esecuzione, stabilire un modello per i requisiti di cui al paragrafo 5 del presente articolo, che è reso disponibile anche in versione elettronica. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
9. Il medicinale prescritto è fornito secondo la legislazione nazionale pertinente.
10. Una prescrizione veterinaria per medicinali antimicrobici ha una validità di cinque giorni dalla data del suo rilascio.
11. Oltre ai requisiti di cui al presente articolo, gli Stati membri possono stabilire norme sulla conservazione delle registrazioni da parte dei veterinari quando rilasciano prescrizioni veterinarie.
12. In deroga all'articolo 34, un medicinale veterinario classificato come soggetto a prescrizione veterinaria ai sensi di tale articolo può essere somministrato personalmente da un veterinario in assenza di una prescrizione veterinaria, salvo quanto diversamente disposto dalle disposizioni nazionali applicabili. Il veterinario conserva le registrazioni di tale somministrazione personale secondo la legislazione nazionale pertinente.

### Sezione 3

#### **Impiego**

##### *Articolo 106*

#### **Impiego dei medicinali**

1. I medicinali veterinari sono utilizzati conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
2. L'impiego di medicinali veterinari ai sensi della presente sezione non pregiudica gli articoli 46 e 47 del regolamento (UE) 2016/429.
3. Gli Stati membri possono stabilire le procedure che ritengano necessarie per l'attuazione degli articoli da 110 a 114 e 116.
4. Gli Stati membri possono decidere, in casi debitamente giustificati, che un medicinale veterinario sia somministrato soltanto da un veterinario.
5. I medicinali veterinari immunologici inattivati di cui all'articolo 2, paragrafo 3, sono impiegati sugli animali ivi indicati soltanto in circostanze eccezionali, secondo una prescrizione veterinaria e se non vi è alcun medicinale veterinario immunologico autorizzato per la specie animale di destinazione e l'indicazione in questione.
6. La Commissione adotta atti delegati, ai sensi dell'articolo 147, al fine di integrare il presente articolo, se del caso, che definisce norme sulle misure adeguate per garantire l'impiego sicuro ed efficace dei medicinali veterinari autorizzati e prescritti per la somministrazione orale mediante vie diverse dai mangimi medicati, per esempio un medicinale veterinario miscelato con acqua di abbeveraggio o un medicinale veterinario miscelato manualmente con il mangime e somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti dal detentore degli animali. Nell'adottare tali atti delegati la Commissione tiene conto del parere scientifico dell'Agenzia.

##### *Articolo 107*

#### **Impiego dei medicinali antimicrobici**

1. I medicinali antimicrobici non sono utilizzati in modo sistematico né impiegati per compensare un'igiene carente, pratiche zootecniche inadeguate o mancanza di cure, o ancora una cattiva gestione degli allevamenti.
2. I medicinali antimicrobici non sono impiegati negli animali allo scopo di promuoverne la crescita né di aumentarne la produttività.

3. I medicinali antimicrobici non sono utilizzati per profilassi se non in casi eccezionali, per la somministrazione a un singolo animale o a un numero ristretto di animali quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze possono essere gravi.

In tali casi, l'impiego di medicinali antibiotici per profilassi è limitato alla somministrazione esclusivamente a un singolo animale, alle condizioni stabilite nel primo comma.

4. I medicinali antimicrobici sono impiegati per metafilassi unicamente quando il rischio di diffusione di un'infezione o di una malattia infettiva nel gruppo di animali è elevato e non sono disponibili alternative adeguate. Gli Stati membri possono fornire orientamenti riguardo tali altre alternative adeguate e sostengono attivamente lo sviluppo e l'applicazione di orientamenti che promuovono la comprensione dei fattori di rischio associati alla metafilassi, indicando i criteri secondo i quali applicarla.

5. I medicinali contenenti gli antimicrobici designati di cui all'articolo 37, paragrafo 5, non sono utilizzati ai sensi degli articoli 112, 113 e 114.

6. La Commissione può stabilire, mediante atti di esecuzione e tenendo conto del parere scientifico dell'Agenzia, un elenco di antimicrobici che:

- a) non sono utilizzati ai sensi degli articoli 112, 113 e 114; o
- b) sono utilizzati ai sensi degli articoli 112, 113 e 114, soltanto a determinate condizioni.

Nell'adottare tali atti di esecuzione, la Commissione tiene conto dei seguenti criteri:

- a) i rischi per la salute pubblica o la sanità animale se l'antimicrobico è utilizzato ai sensi degli articoli 112, 113 e 114;
- b) il rischio per la salute pubblica o la sanità animale in caso di sviluppo di una resistenza agli antimicrobici;
- c) la disponibilità di altri trattamenti per gli animali;
- d) la disponibilità di altri trattamenti antimicrobici per l'uomo;
- e) l'impatto sull'acquacoltura e sull'allevamento se l'animale ammalato non riceve alcun trattamento.

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

7. Uno Stato membro può ulteriormente limitare o vietare l'impiego di determinati antimicrobici sugli animali nel proprio territorio se la somministrazione di tali antimicrobici agli animali è contraria all'attuazione di una politica nazionale sull'impiego prudente degli antimicrobici.

8. Le misure adottate dagli Stati membri sulla base del paragrafo 7 devono essere proporzionate e giustificate.

9. Lo Stato membro informa la Commissione delle misure adottate sulla base del paragrafo 7.

#### Articolo 108

### **Conservazione delle registrazioni da parte dei proprietari e dei detentori di animali destinati alla produzione di alimenti**

1. I proprietari o, qualora gli animali non siano tenuti dai proprietari, i detentori di animali destinati alla produzione di alimenti, conservano registrazioni sui medicinali che utilizzano e, se applicabile, una copia della prescrizione veterinaria.

2. Le registrazioni di cui al paragrafo 1 includono:

- a) la data della prima somministrazione del medicinale agli animali;
- b) la denominazione del medicinale;
- c) la quantità del medicinale somministrato;
- d) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del fornitore;
- e) la prova dell'acquisizione dei medicinali che utilizzano;
- f) l'identificazione dell'animale o del gruppo di animali trattati;

- g) il nome e i contatti del veterinario che prescrive il medicinale, se pertinente;
- h) il tempo di attesa anche se pari a zero;
- i) la durata del trattamento;

3. Se le informazioni da registrare ai sensi del paragrafo 2 del presente articolo sono già disponibili sulla copia della prescrizione veterinaria, in registrazioni tenute presso l'allevamento o, nel caso degli equini, nel documento unico di identificazione a vita di cui all'articolo 8, paragrafo 4, non è necessario registrarle separatamente.

4. Gli Stati membri possono stabilire requisiti supplementari per la conservazione delle registrazioni da parte dei proprietari e dei detentori di animali destinati alla produzione di alimenti.

5. Le informazioni contenute in tali registrazioni restano a disposizione delle autorità competenti per le ispezioni, ai sensi dell'articolo 123, per un periodo di almeno cinque anni.

#### Articolo 109

### Obblighi in materia di conservazione delle registrazioni per gli equini

1. La Commissione adotta atti delegati ai sensi dell'articolo 147 al fine di integrare il presente regolamento per quanto riguarda il contenuto e il formato delle informazioni necessarie per applicare l'articolo 112, paragrafo 4, e l'articolo 115, paragrafo 5, e che devono figurare nel documento unico di identificazione a vita di cui all'articolo 8, paragrafo 4.

2. La Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, i modelli per l'inserimento delle informazioni necessarie per applicare l'articolo 112, paragrafo 4, e l'articolo 115, paragrafo 5, e che devono figurare nel documento unico di identificazione a vita di cui all'articolo 8, paragrafo 4. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### Articolo 110

### Impiego di medicinali veterinari immunologici

1. Le autorità competenti possono vietare, conformemente alla legislazione nazionale applicabile, la fabbricazione, l'importazione, la distribuzione, il possesso, la vendita, la fornitura o l'impiego di medicinali veterinari immunologici sul proprio territorio o su parte di esso, qualora si verifiche almeno una delle seguenti condizioni:

- a) la somministrazione del medicinale agli animali può interferire con l'attuazione di un programma nazionale per la diagnosi, il controllo o l'eradicazione di una malattia animale;
- b) la somministrazione del medicinale agli animali può creare difficoltà per la certificazione dell'assenza di malattia in animali vivi o contaminazione di alimenti o di altri prodotti derivati da animali trattati;
- c) i ceppi di agenti patogeni nei confronti dei quali il medicinale dovrebbe conferire l'immunità sono sostanzialmente assenti, in termini di diffusione geografica, dal territorio in questione.

2. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, del presente regolamento e in mancanza di un medicinale di cui all'articolo 116 del presente regolamento, nel caso di un focolaio di una malattia elencata ai sensi dell'articolo 5 del regolamento (UE) 2016/429 o di una malattia emergente di cui all'articolo 6 di tale regolamento, un'autorità competente può autorizzare l'impiego di un medicinale veterinario immunologico non autorizzato all'interno dell'Unione.

3. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, del presente regolamento, se un medicinale veterinario immunologico è stato autorizzato ma non è più disponibile all'interno dell'Unione per una malattia non contemplata agli articoli 5 e 6 del regolamento (UE) 2016/429 ma già presente nell'Unione, un'autorità competente può consentire caso per caso, nell'interesse della salute e del benessere degli animali e della salute pubblica, l'impiego di un medicinale veterinario immunologico non autorizzato all'interno dell'Unione.

4. Qualora siano applicati i paragrafi 1, 2 e 3 le autorità competenti ne informano la Commissione tempestivamente, indicando anche le condizioni imposte nell'attuazione di tali paragrafi.

5. Se un animale deve essere esportato verso un paese terzo ed è quindi soggetto a specifiche norme sanitarie vincolanti in tale paese terzo, un'autorità competente può permettere l'impiego, unicamente per l'animale in questione, di un medicinale veterinario immunologico che è privo di autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato, ma è il cui impiego è autorizzato nel paese terzo in cui l'animale è esportato.



*Articolo 111***Impiego di medicinali veterinari da parte di veterinari che prestano servizi in altri Stati membri**

1. A un veterinario che presta servizi in uno Stato membro diverso da quello in cui è stabilito («Stato membro ospitante») è permesso di detenere e somministrare medicinali veterinari non autorizzati nello Stato membro ospitante ad animali o a gruppi di animali che ha in cura, nella quantità necessaria che non ecceda la quantità necessaria per il trattamento prescritto dal veterinario, a condizione che siano soddisfatte le seguenti condizioni:
  - a) il medicinale veterinario da somministrare agli animali è autorizzato all'immissione in commercio dalle autorità competenti dello Stato membro in cui il veterinario è stabilito o dalla Commissione;
  - b) i medicinali veterinari in questione sono trasportati dal veterinario nella loro confezione originale;
  - c) il veterinario segue la buona pratica veterinaria applicata nello Stato membro ospitante;
  - d) il veterinario fissa il tempo di attesa specificato sull'etichettatura o sul foglietto illustrativo del medicinale veterinario utilizzato;
  - e) il veterinario non vende al dettaglio alcun medicinale veterinario a un proprietario o detentore di animali trattati nello Stato membro ospitante, a meno che ciò sia permesso dalle norme dello Stato membro ospitante.
2. Il paragrafo 1 non si applica ai medicinali veterinari immunologici, tranne nel caso di tossine e sieri.

*Articolo 112***Impiego di medicinali non previsto dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio in specie animali non destinate alla produzione di alimenti**

1. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per un'indicazione riguardante una specie animale non destinata alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale l'animale in questione con il seguente medicinale:
  - a) un medicinale veterinario autorizzato ai sensi del presente regolamento nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro per l'impiego nella stessa specie o in un'altra specie animale per la stessa indicazione o per un'altra indicazione;
  - b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004;
  - c) in mancanza di un medicinale di cui alle lettere a) o b) del presente paragrafo, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria.
2. A eccezione dei medicinali veterinari immunologici, qualora non sia disponibile un medicinale di cui al paragrafo 1, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale un animale non destinato alla produzione di alimenti con un medicinale veterinario autorizzato in un paese terzo per la stessa specie animale e la stessa indicazione.
3. Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o consentire a un'altra persona di effettuarlo sotto la responsabilità del veterinario stesso, ai sensi delle disposizioni nazionali.
4. Il presente articolo si applica anche al trattamento, da parte di un veterinario, di un animale della specie equina, a condizione che sia dichiarato non destinato alla macellazione per consumo umano nel documento unico di identificazione di cui all'articolo 8, paragrafo 4.
5. Il presente articolo si applica anche quando un medicinale veterinario autorizzato non è disponibile nello Stato membro interessato.

*Articolo 113***Impiego non previsto dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio in specie animali terrestri destinate alla produzione di alimenti**

1. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per un'indicazione riguardante una specie animale terrestre destinata alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale l'animale in questione con il seguente medicinale:
  - a) un medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro ai sensi del presente regolamento, per l'impiego nella stessa specie o in un'altra specie animale terrestre destinata alla produzione di alimenti per la stessa indicazione o per un'altra indicazione;

- b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro interessato, ai sensi del presente regolamento, in una specie animale non destinata alla produzione di alimenti per la stessa indicazione;
  - c) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alle lettere a) o b) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o al regolamento (CE) n. 726/2004; oppure
  - d) in mancanza di un medicinale di cui alle lettere a), b) o c) del presente paragrafo, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria.
2. A eccezione dei medicinali veterinari immunologici, qualora non sia disponibile un medicinale di cui al paragrafo 1, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale gli animali terrestri destinati alla produzione di alimenti con un medicinale veterinario autorizzato in un paese terzo per la stessa specie animale e la stessa indicazione.
3. Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o consentire a un'altra persona di effettuarlo sotto la responsabilità del veterinario stesso, ai sensi delle disposizioni nazionali.
4. Le sostanze farmacologicamente attive contenute nel medicinale utilizzato ai sensi dei paragrafi 1 e 2 del presente articolo sono consentite ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e degli atti adottati sulla base di quest'ultimo.
5. Il presente articolo si applica anche quando un medicinale veterinario autorizzato non è disponibile nello Stato membro interessato.

#### Articolo 114

##### **Impiego di medicinali per specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti**

1. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per un'indicazione riguardante una specie acquatica destinata alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale gli animali in questione con i seguenti medicinali:
- a) un medicinale veterinario autorizzato, ai sensi del presente regolamento, nello Stato membro coinvolto o in un altro Stato membro per l'impiego nella stessa o in un'altra specie acquatica destinata alla produzione di alimenti e per la stessa indicazione o per un'altra indicazione;
  - b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale veterinario autorizzato, ai sensi del presente regolamento, nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro per l'impiego in una specie terrestre destinata alla produzione di alimenti e contenente una sostanza indicata nell'elenco stabilito ai sensi del paragrafo 3;
  - c) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alle lettere a) o b) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 e contenente una sostanza indicata nell'elenco stabilito ai sensi del paragrafo 3 del presente articolo; oppure
  - d) in mancanza di un medicinale di cui alle lettere a), b) o c) del presente paragrafo, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria.
2. In deroga alle lettere b) e c) del paragrafo 1, e fino all'adozione dell'elenco di cui al paragrafo 3, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità e in particolare al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale gli animali di una specie acquatica destinati alla produzione di alimenti in un particolare allevamento con il seguente medicinale:
- a) un medicinale veterinario autorizzato ai sensi del presente regolamento nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro per l'impiego in una specie animale terrestre destinata alla produzione di alimenti;
  - b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004.
3. La Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, al massimo entro cinque anni a decorrere dal 28 gennaio 2022, un elenco di sostanze impiegate nei medicinali veterinari autorizzati nell'Unione per l'impiego in specie animali terrestri destinate alla produzione di alimenti o di sostanze contenute in un medicinale per uso umano autorizzato nell'Unione ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004, che possono essere impiegate in specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti ai sensi del paragrafo 1 del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

La Commissione, nell'adottare tali atti di esecuzione, tiene conto dei seguenti criteri:

- a) i rischi per l'ambiente, se le specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti sono trattate con tali sostanze;
  - b) l'impatto sulla salute pubblica e sulla sanità animale, se alle specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti interessate non possa essere somministrato un antimicrobico elencato ai sensi dell'articolo 107, paragrafo 6;
  - c) la disponibilità o la mancanza di disponibilità di altri medicinali, terapie o misure per la prevenzione o il trattamento di malattie o di determinate indicazioni delle specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti.
4. A eccezione dei medicinali veterinari immunologici, qualora non sia disponibile un medicinale di cui ai paragrafi 1 e 2, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale le specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti con un medicinale veterinario autorizzato in un paese terzo per la stessa specie e la stessa indicazione.
5. Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o consentire a un'altra persona di effettuarlo sotto la responsabilità del veterinario stesso, conformemente alle disposizioni nazionali.
6. Le sostanze farmacologicamente attive contenute nel medicinale utilizzato ai sensi dei paragrafi 1, 2 e 4 del presente articolo sono consentite ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e degli atti adottati sulla base di quest'ultimo.
7. Il presente articolo si applica anche quando un medicinale veterinario autorizzato non è disponibile nello Stato membro interessato.

#### Articolo 115

#### **Tempo di attesa per i medicinali utilizzati in condizioni non previste dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio nelle specie animali destinate alla produzione di alimenti**

1. Ai fini degli articoli 113 e 114, a meno che un medicinale utilizzato non abbia un tempo di attesa previsto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le specie animali in questione, il veterinario fissa un tempo di attesa secondo i seguenti criteri:
- a) per le carni e le frattaglie di mammiferi destinati alla produzione di alimenti, pollame e selvaggina di penna di allevamento, il tempo di attesa non dev'essere inferiore a:
    - i) il tempo di attesa più lungo previsto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le carni e le frattaglie, moltiplicato per il fattore 1,5;
    - ii) 28 giorni se il medicinale non è autorizzato per gli animali destinati alla produzione di alimenti;
    - iii) un giorno, se per il medicinale è previsto un tempo di attesa pari a zero e il prodotto è impiegato in una famiglia tassonomica diversa rispetto alle specie di destinazione autorizzate;
  - b) per il latte proveniente da animali che producono latte per il consumo umano, il tempo di attesa non dev'essere inferiore a:
    - i) il tempo di attesa più lungo per il latte tra quelli previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni specie animale, moltiplicato per il fattore 1,5;
    - ii) 7 giorni se il medicinale non è autorizzato per gli animali che producono latte per il consumo umano;
    - iii) un giorno, se per il medicinale è previsto un tempo di attesa pari a zero;
  - c) per le uova di animali che producono uova per il consumo umano, un periodo non inferiore a:
    - i) il tempo di attesa più lungo per le uova tra quelli previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni specie animale, moltiplicato per il fattore 1,5;
    - ii) 10 giorni, se il medicinale non è autorizzato per gli animali che producono uova per il consumo umano;
  - d) per le specie acquatiche la cui carne è destinata al consumo umano, il tempo di attesa non dev'essere inferiore a:
    - i) il tempo di attesa più lungo per una delle specie acquatiche indicate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, moltiplicato per il fattore 1,5 ed espresso in gradi-giorni;
    - ii) se il medicinale è autorizzato per le specie animali terrestri destinate alla produzione di alimenti, il tempo di attesa più lungo per ogni specie animale destinata alla produzione di alimenti indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, moltiplicato per il fattore 50 ed espresso in gradi-giorni, e comunque non superiore a 500 gradi-giorni;

- iii) 500 gradi-giorni, se il medicinale non è autorizzato per le specie destinato alla produzione di alimenti;
  - iv) 25 gradi-giorni, se il periodo massimo di attesa per ogni specie animale è pari a zero.
2. Se il risultato del calcolo del tempo di attesa effettuato ai sensi del paragrafo 1, lettera a), punto i), lettera b), punto i), lettera c), punto i), e lettera d), punti i) e ii), è espresso in una frazione di giorni, il tempo di attesa è arrotondato al numero di giorni più vicino.
  3. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 147 al fine di modificare il presente articolo mediante la modifica delle regole di cui ai paragrafi 1 e 4 alla luce di nuovi dati scientifici.
  4. Per le api, il veterinario determina il tempo di attesa appropriato valutando caso per caso la situazione specifica dei singoli alveari e, in particolare, il rischio della presenza di residui nel miele o in altri alimenti derivanti dagli alveari destinati al consumo umano.
  5. In deroga all'articolo 113, paragrafi 1 e 4, la Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, un elenco di sostanze che sono essenziali per il trattamento della specie equina o che comportano un beneficio clinico supplementare rispetto ad altri tipi di trattamento disponibili per la specie equina e per le quali il tempo di attesa è di sei mesi. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

#### Articolo 116

##### **Situazione sanitaria**

In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, un'autorità competente può autorizzare l'impiego sul proprio territorio di medicinali veterinari non autorizzati in tale Stato membro, qualora la situazione in materia di salute pubblica o sanità animale lo richieda e l'immissione in commercio di tali medicinali veterinari sia autorizzata in un altro Stato membro.

#### Articolo 117

##### **Raccolta e smaltimento di rifiuti di medicinali veterinari**

Gli Stati membri provvedono affinché siano adottati sistemi idonei per la raccolta e lo smaltimento di rifiuti di medicinali veterinari.

#### Articolo 118

##### **Animali o prodotti di origine animale importati nell'Unione**

1. L'articolo 107, paragrafo 2, si applica per analogia agli operatori in paesi terzi e che non utilizzano gli antimicrobici individuati ai sensi dell'articolo 37, paragrafo 5, relativamente agli animali o ai prodotti di origine animale esportati da detti paesi terzi nell'Unione.
2. La Commissione adotta atti delegati ai sensi dell'articolo 147 al fine di integrare il presente articolo fornendo le regole dettagliate necessarie all'applicazione del paragrafo 1 del presente articolo.

#### Sezione 4

##### **Pubblicità**

#### Articolo 119

##### **Pubblicità dei medicinali veterinari**

1. Solo i medicinali veterinari autorizzati o registrati in uno Stato membro possono essere pubblicizzati in tale Stato membro, salvo diversa decisione dell'autorità competente ai sensi delle disposizioni nazionali applicabili.
2. La pubblicità di un medicinale veterinario indica in modo chiaro che essa intende promuovere la fornitura, la vendita, la prescrizione, la distribuzione o l'impiego del medicinale veterinario.
3. La pubblicità non è formulata in modo tale da indurre a pensare che il medicinale veterinario sia un mangime o un biocida.
4. La pubblicità è conforme al riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale veterinario pubblicizzato.
5. La pubblicità non contiene informazioni, sotto qualsiasi forma, che potrebbero essere ingannevoli o indurre a un uso scorretto del medicinale veterinario.
6. La pubblicità promuove un uso responsabile del medicinale veterinario presentandolo in maniera oggettiva e senza esagerarne le proprietà.

7. La sospensione di un'autorizzazione all'immissione in commercio comporta l'esclusione, per l'intera durata della stessa, di qualsivoglia pubblicità del medicinale veterinario nello Stato membro in cui si applica la sospensione.
8. I medicinali veterinari non sono distribuiti per fini promozionali, se non in campioni di piccole quantità.
9. I medicinali veterinari antimicrobici non sono distribuiti per fini promozionali, né sotto forma di campioni né in qualsiasi altra forma.
10. I campioni di cui al paragrafo 8 sono opportunamente dotati di etichetta recante indicazioni circa la loro natura di campioni e sono forniti direttamente ai veterinari o ad altre persone autorizzate a distribuire tali medicinali veterinari nel corso di eventi sponsorizzati oppure da parte di rappresentanti commerciali durante le loro visite.

#### Articolo 120

##### **Pubblicità di medicinali veterinari soggetti a prescrizione veterinaria**

1. La pubblicità dei medicinali veterinari soggetti a prescrizione veterinaria ai sensi dell'articolo 34 è consentita esclusivamente quando effettuata alle persone seguenti:
  - a) veterinari;
  - b) persone autorizzate a fornire medicinali veterinari ai sensi delle disposizioni nazionali.
2. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, lo Stato membro ha facoltà di consentire la pubblicità di medicinali veterinari soggetti a prescrizione veterinaria ai sensi dell'articolo 34, rivolta ad allevatori professionisti, purché siano soddisfatte le seguenti condizioni:
  - a) la pubblicità è limitata ai medicinali veterinari immunologici;
  - b) la pubblicità invita esplicitamente gli allevatori professionisti a consultare il veterinario in merito al medicinale veterinario immunologico.
3. In deroga ai paragrafi 1 e 2, è fatto divieto di pubblicizzare medicinali veterinari immunologici inattivati fabbricati con patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali in un'unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica.

#### Articolo 121

##### **Promozione di medicinali utilizzati negli animali**

1. All'atto di promuovere medicinali presso persone autorizzate a prescriverli o fornirli ai sensi del presente regolamento, non è consentito fornire, offrire o promettere loro qualsivoglia dono, vantaggio pecuniario o compensi in natura, a meno che essi siano di valore trascurabile e pertinenti alla pratica di prescrizione o fornitura dei medicinali.
2. Le persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali di cui al paragrafo 1 non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato ai sensi dello stesso.
3. Il paragrafo 1 non preclude la possibilità di fornire ospitalità, direttamente o indirettamente, nel corso di eventi a fini di carattere strettamente professionale e scientifico. Tale ospitalità è sempre strettamente limitata agli scopi principali dell'evento.
4. I paragrafi 1, 2 e 3 fanno salve le misure o le pratiche commerciali esistenti negli Stati membri in materia di prezzi, utili e sconti.

#### Articolo 122

##### **Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità**

Gli Stati membri possono stabilire le procedure che ritengono necessarie per l'attuazione degli articoli 119, 120 e 121.

#### CAPO VIII

##### **ISPEZIONI E CONTROLLI**

#### Articolo 123

##### **Controlli**

1. Le autorità competenti effettuano controlli sulle seguenti persone:
  - a) fabbricanti e importatori di medicinali veterinari e sostanze attive;

- b) distributori di sostanze attive;
- c) titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio;
- d) titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso;
- e) rivenditori al dettaglio;
- f) proprietari e detentori di animali destinati alla produzione di alimenti;
- g) veterinari;
- h) titolari di registrazioni di medicinali veterinari omeopatici;
- i) titolari di medicinali veterinari di cui all'articolo 5, paragrafo 6; e
- j) qualsiasi altra persona soggetta agli obblighi ai sensi del presente regolamento.

2. I controlli di cui al paragrafo 1 sono effettuati regolarmente, in base al rischio, per verificare che le persone di cui al medesimo paragrafo rispettino il regolamento.

3. I controlli in base al rischio di cui al paragrafo 2 sono effettuati dalle autorità competenti tenendo conto almeno di quanto segue:

- a) i rischi intrinseci associati alle attività delle persone di cui al paragrafo 1 e alla sede delle loro attività;
- b) risultati dei controlli precedenti effettuati sulle persone di cui al paragrafo 1 e le loro precedenti conformità;
- c) qualsiasi informazione che possa indicare una non conformità;
- d) l'impatto potenziale della non conformità sulla salute pubblica e sulla sanità animale, sul benessere degli animali e sull'ambiente.

4. I controlli possono essere effettuati anche su richiesta di un'autorità competente di un altro Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia.

5. I controlli sono eseguiti da rappresentanti dell'autorità competente.

6. Le ispezioni possono essere eseguite nell'ambito dei controlli e possono avvenire senza preavviso. Nel corso di tali ispezioni, i rappresentanti di un'autorità competente hanno il potere almeno di:

- a) ispezionare i locali, gli impianti, i mezzi di trasporto, le registrazioni, i documenti e i sistemi correlati agli obiettivi dell'ispezione;
- b) ispezionare e prelevare campioni al fine di sottoporli a un'analisi indipendente effettuata da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o da un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;
- c) documentare ogni evidenza ritenuta da essi necessaria;
- d) eseguire gli stessi controlli su qualsiasi soggetto che svolga le attività di cui al presente regolamento, con le persone di cui al paragrafo 1, per loro conto o a loro nome.

7. I rappresentanti delle autorità competenti conservano registrazioni di ogni controllo effettuato e, ove necessario, redigono una relazione. La persona di cui al paragrafo 1 è tempestivamente informata per iscritto dall'autorità competente in merito a qualsiasi caso di non conformità individuato dai controlli e ha la possibilità di presentare osservazioni entro un termine stabilito dall'autorità competente.

8. Le autorità competenti predispongono procedure o modalità per garantire che il personale che esegue i controlli sia esente da qualsivoglia conflitto di interessi.

#### Articolo 124

#### **Audit della Commissione**

La Commissione può sottoporre le autorità competenti degli Stati membri ad audit allo scopo di confermare l'adeguatezza dei controlli eseguiti da tali autorità competenti. Tali audit sono coordinati con lo Stato membro interessato e sono eseguiti in modo da evitare inutili oneri amministrativi.

Dopo ciascun audit, la Commissione redige una relazione contenente, se del caso, raccomandazioni allo Stato membro interessato. La Commissione trasmette la proposta di relazione all'autorità competente per eventuali osservazioni e tiene conto di queste ultime nel redigere la relazione finale. La relazione finale e le osservazioni sono pubblicate dalla Commissione.

#### Articolo 125

##### **Certificato di idoneità**

Per verificare se i dati presentati per ottenere un certificato di idoneità sono conformi alle monografie della farmacopea europea, l'organo di standardizzazione delle nomenclature e norme di qualità, nell'ambito della convenzione relativa all'elaborazione di una farmacopea europea accettata dalla decisione 94/358/CE del Consiglio <sup>(27)</sup> (Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute), può invitare la Commissione o l'Agenzia a chiedere un'ispezione da parte di un'autorità competente, se il materiale di partenza in questione è oggetto di una monografia della farmacopea europea.

#### Articolo 126

##### **Norme specifiche sulle ispezioni di farmacovigilanza**

1. Le autorità competenti e l'Agenzia garantiscono che tutti i fascicoli di riferimento del sistema di farmacovigilanza dell'Unione siano controllati regolarmente e che i sistemi di farmacovigilanza siano applicati correttamente.
2. L'Agenzia coordina e le autorità competenti eseguono le ispezioni dei sistemi di farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati ai sensi dell'articolo 44.
3. Le autorità competenti eseguono le ispezioni dei sistemi di farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati ai sensi degli articoli 47, 49, 52 e 53.
4. Le autorità competenti degli Stati membri in cui si trovano i fascicoli di riferimento del sistema di farmacovigilanza effettuano i controlli di tali fascicoli.
5. Nonostante quanto disposto dal paragrafo 4 del presente articolo e ai sensi dell'articolo 80, un'autorità competente può aderire a iniziative di condivisione del lavoro e delegare responsabilità ad altre autorità competenti onde evitare la duplicazione delle ispezioni dei sistemi di farmacovigilanza.
6. I risultati delle ispezioni di farmacovigilanza sono registrati nella banca dati di farmacovigilanza di cui all'articolo 74.

#### Articolo 127

##### **Prova della qualità dei medicinali veterinari**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha a disposizione i risultati delle prove di controllo sul medicinale veterinario o sui costituenti e sui prodotti intermedi del processo di fabbricazione, ottenuti con metodi stabiliti nell'autorizzazione all'immissione in commercio.
2. Se un'autorità competente constata che un lotto di un medicinale veterinario non è conforme alla relazione di controllo del fabbricante o alle specifiche previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio, essa adotta le necessarie misure nei confronti del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del fabbricante e ne informa le autorità competenti degli altri Stati membri in cui il medicinale veterinario è autorizzato, e l'Agenzia, qualora il medicinale veterinario sia autorizzato con procedura centralizzata.

#### Articolo 128

##### **Prova delle specifiche di qualità dei medicinali veterinari immunologici**

1. Ai fini dell'applicazione dell'articolo 127, paragrafo 1, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari immunologici di presentare le copie di tutte le relazioni di controllo firmate dalla persona qualificata ai sensi dell'articolo 97.
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari immunologici garantisce la conservazione di un numero adeguato di campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali veterinari, almeno fino alla data di scadenza e li fornisce immediatamente alle autorità competenti in caso di richiesta.

<sup>(27)</sup> Decisione 94/358/CE del Consiglio, del 16 giugno 1994, recante accettazione, a nome della Comunità europea, della convenzione relativa all'elaborazione di una farmacopea europea (GU L 158 del 25.6.1994, pag. 17).

3. Se necessario per motivi di salute umana o sanità animale, un'autorità competente può chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario immunologico di sottoporre campioni dei lotti del prodotto sfuso o del medicinale veterinario immunologico al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali prima che sia immesso sul mercato.

4. Su richiesta di un'autorità competente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce immediatamente i campioni di cui al paragrafo 2, insieme alle relazioni di controllo di cui al paragrafo 1, ai fini delle prove di controllo. L'autorità competente informa le autorità competenti degli altri Stati membri in cui il medicinale veterinario immunologico è autorizzato, nonché la Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute e l'Agenzia, qualora il medicinale veterinario sia autorizzato con procedura centralizzata, in merito alla sua intenzione di controllare i lotti dei medicinali veterinari immunologici.

5. In base alle relazioni di controllo di cui al presente capo, il laboratorio responsabile del controllo ripete, sui campioni forniti, tutte le prove eseguite dal fabbricante sul medicinale veterinario immunologico finito, conformemente alle specifiche fissate nel relativo fascicolo per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. L'elenco delle prove che devono essere ripetute dal laboratorio responsabile del controllo è ridotto a prove giustificate, a condizione che tutte le autorità competenti degli Stati membri interessati, e se necessario la Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, siano d'accordo riguardo a tale restrizione.

Per i medicinali veterinari immunologici autorizzati mediante procedura centralizzata, l'elenco delle prove che il laboratorio di controllo deve ripetere può essere ridotto solo con il consenso dell'Agenzia.

7. Le autorità competenti accettano i risultati delle prove di cui al paragrafo 5.

8. Le autorità competenti provvedono affinché tale controllo sia completato entro 60 giorni dal ricevimento dei campioni e delle relazioni di controllo, salvo il caso in cui la Commissione sia informata della necessità di un periodo più lungo per eseguire le prove.

9. L'autorità competente notifica entro lo stesso termine i risultati delle prove alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati, alla Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se del caso, al fabbricante.

10. L'autorità competente verifica se i processi di fabbricazione utilizzati per la produzione di medicinali veterinari immunologici sono convalidati e se è assicurata l'omogeneità tra lotti.

#### CAPO IX

### RESTRIZIONI E SANZIONI

#### Articolo 129

#### **Restrizioni temporanee per motivi di sicurezza**

1. Nel caso di un rischio per la salute pubblica, per la sanità animale o per l'ambiente che richieda un'azione urgente, l'autorità competente e la Commissione, in caso di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, possono imporre restrizioni temporanee per motivi di sicurezza al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alle altre persone soggette a obblighi ai sensi del presente regolamento. Tali restrizioni temporanee per motivi di sicurezza possono comprendere:

- a) limitazioni alla fornitura del medicinale veterinario imposte su richiesta dell'autorità competente e, nel caso di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, su richiesta della Commissione all'autorità competente;
- b) limitazioni all'uso del medicinale veterinario imposte su richiesta dell'autorità competente e, nel caso di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, su richiesta della Commissione all'autorità competente;
- c) sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'autorità competente che l'ha rilasciata e, nel caso di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, da parte della Commissione.

2. L'autorità competente interessata informa le altre autorità competenti e la Commissione, al più tardi entro il giorno lavorativo seguente, circa l'imposizione di qualsiasi restrizione temporanea per motivi di sicurezza. Nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante procedura centralizzata, la Commissione informa entro lo stesso termine le autorità competenti in merito all'imposizione di eventuali restrizioni temporanee per motivi di sicurezza.

3. Le autorità competenti e la Commissione possono, al momento dell'imposizione delle restrizioni di cui al paragrafo 1 del presente articolo, sottoporre la questione all'Agenzia ai sensi dell'articolo 82.



4. Se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una domanda di variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 62.

#### Articolo 130

##### **Sospensione, revoca o variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

1. L'autorità competente o la Commissione, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante procedura centralizzata, sospende o revoca l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure chiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una domanda di variazione dei termini dell'autorizzazione qualora il rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario non sia più positivo oppure risulti inadeguato per garantire la sicurezza degli alimenti.

2. L'autorità competente o la Commissione, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante procedura centralizzata, revoca l'autorizzazione all'immissione in commercio qualora il titolare della stessa non soddisfi più il requisito di stabilimento nell'Unione di cui all'articolo 5, paragrafo 4.

3. L'autorità competente o la Commissione, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante procedura centralizzata, può sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio o chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una domanda di variazione dei termini dell'autorizzazione, ove opportuno, per uno o più dei seguenti motivi:

- a) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non soddisfa i requisiti di cui all'articolo 58;
- b) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non soddisfa i requisiti di cui all'articolo 127;
- c) il sistema di farmacovigilanza predisposto ai sensi dell'articolo 77, paragrafo 1, è inadeguato;
- d) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non soddisfa gli obblighi di cui all'articolo 77;
- e) la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza non adempie ai propri compiti di cui all'articolo 78.

4. Ai fini dei paragrafi 1, 2 e 3, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante procedura centralizzata, prima di intervenire la Commissione chiede, se del caso, il parere dell'Agenzia entro un termine che stabilisce in considerazione dell'urgenza della questione, per esaminare i motivi di cui ai suddetti paragrafi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario è invitato a fornire spiegazioni orali o scritte entro un termine stabilito dalla Commissione.

A seguito di un parere dell'Agenzia, la Commissione adotta, se necessario, misure provvisorie da attuare immediatamente. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione definitiva. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

5. Gli Stati membri stabiliscono le procedure di applicazione dei paragrafi 1, 2 e 3.

#### Articolo 131

##### **Sospensione o revoca di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso**

1. In caso di non conformità ai requisiti di cui all'articolo 101, paragrafo 3, l'autorità competente sospende o revoca l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali veterinari.

2. In caso di non conformità ai requisiti prescritti di cui all'articolo 101, a eccezione del paragrafo 3, l'autorità competente può, fatta salva qualsiasi altra misura appropriata prevista dalla legislazione nazionale, adottare una o più delle seguenti misure:

- a) sospendere l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso;
- b) sospendere l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di una o più categorie di medicinali veterinari.
- c) revocare l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di una o più categorie di medicinali veterinari.

#### Articolo 132

##### **Eliminazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive dalla banca dati relativa alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso**

In caso di non conformità ai requisiti di cui all'articolo 95 da parte di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive, l'autorità competente provvede a rimuovere, temporaneamente o definitivamente, detti importatori, fabbricanti e distributori dalla banca dati relativa alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso.

*Articolo 133***Sospensione o revoca delle autorizzazioni alla fabbricazione**

In caso di non conformità ai requisiti di cui all'articolo 93, l'autorità competente, fatta salva qualsiasi altra misura ai sensi della legislazione nazionale, adotta una o più delle seguenti misure:

- a) sospende la fabbricazione di medicinali veterinari;
- b) sospende le importazioni di medicinali veterinari da paesi terzi;
- c) sospende o revoca l'autorizzazione alla fabbricazione per una o più forme farmaceutiche;
- d) sospende o revoca l'autorizzazione alla fabbricazione di una o più attività in uno o più siti di fabbricazione.

*Articolo 134***Divieto di fornitura di medicinali veterinari.**

1. In presenza di un rischio per la salute pubblica o per la sanità animale o per l'ambiente, l'autorità competente o, nel caso di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, la Commissione vieta la fornitura di un medicinale veterinario e impone al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o ai fornitori di interrompere la fornitura o ritirare il medicinale veterinario dal mercato qualora si verifichi una delle seguenti condizioni:

- a) il rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario non è più positivo;
- b) la composizione qualitativa o quantitativa del medicinale veterinario è diversa da quella indicata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 35;
- c) il tempo di attesa raccomandato è insufficiente a garantire la sicurezza alimentare;
- d) le prove di controllo di cui all'articolo 127, paragrafo 1, non sono state effettuate; o
- e) l'etichettatura scorretta può comportare un grave rischio per la salute pubblica o la sanità animale.

2. Le autorità competenti o la Commissione possono limitare il divieto di fornitura e il ritiro dal mercato ai soli lotti di fabbricazione del medicinale veterinario interessato che sono oggetto di contestazione.

*Articolo 135***Sanzioni imposte dagli Stati membri**

1. Gli Stati membri stabiliscono le norme relative alle sanzioni applicabili in caso di violazione del presente regolamento e adottano tutte le misure necessarie per assicurarne l'applicazione. Le sanzioni previste devono essere effettive, proporzionate e dissuasive.

Gli Stati membri notificano tali norme e misure alla Commissione entro il 28 gennaio 2022, e provvedono poi a dare immediata notifica delle eventuali modifiche successive.

2. Le autorità competenti provvedono alla pubblicazione delle informazioni riguardanti il tipo e il numero di casi per i quali sono state imposte le sanzioni pecuniarie, tenendo conto del legittimo interesse delle parti interessate alla protezione dei propri segreti commerciali.

3. Gli Stati membri informano immediatamente la Commissione dell'avvio di eventuali procedure legali nei confronti dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata, per violazione del presente regolamento.

*Articolo 136***Sanzioni pecuniarie imposte dalla Commissione ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata**

1. La Commissione può imporre sanzioni pecuniarie, sotto forma di ammende o penalità di mora, ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata rilasciate ai sensi del presente regolamento se questi non adempiono agli obblighi stabiliti nell'allegato III per tali autorizzazioni.

2. Nella misura in cui ciò sia specificamente previsto negli atti delegati di cui al paragrafo 7, lettera b), la Commissione può imporre le sanzioni pecuniarie di cui al paragrafo 1 anche a un'entità giuridica o a entità giuridiche diverse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, qualora tali entità facciano parte dello stesso soggetto economico del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e:

- a) abbiano esercitato un'influenza decisiva sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o

b) siano state coinvolte nell'inadempimento degli obblighi da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o abbiano omesso di avviare a tali inadempimenti.

3. Qualora l'Agenzia o un'autorità competente di uno Stato membro ritenga che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non abbia adempiuto uno degli obblighi di cui al paragrafo 1, può chiedere alla Commissione di svolgere indagini al fine di stabilire se imporre sanzioni pecuniarie ai sensi di detto paragrafo.

4. Per stabilire se imporre una sanzione pecuniaria e per determinarne l'ammontare, la Commissione è guidata dai principi di effettività, proporzionalità e dissuasività e tiene conto, se del caso, della gravità e delle conseguenze dell'inadempimento di tali obblighi.

5. Ai fini del paragrafo 1, la Commissione prende altresì in considerazione:

a) le eventuali procedure di infrazione avviate da uno Stato membro nei confronti del medesimo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base delle stesse motivazioni giuridiche e per gli stessi fatti; e

b) le eventuali sanzioni, anche di carattere pecuniario, già imposte nei confronti del medesimo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sulla base delle stesse motivazioni giuridiche e per gli stessi fatti.

6. Se la Commissione constata che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha adempiuto, intenzionalmente o per negligenza, ai propri obblighi di cui al paragrafo 1, essa può decidere di imporre un'ammenda che non supera il 5 % del fatturato nell'Unione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, riferito all'esercizio contabile precedente la data di tale decisione.

Se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continua a non adempiere ai propri obblighi di cui al paragrafo 1, la Commissione può adottare una decisione che impone penalità di mora giornaliera che non superino il 2,5 % del fatturato medio giornaliero nell'Unione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, riferito all'esercizio contabile precedente la data di tale decisione.

Le penalità di mora possono essere inflitte per un periodo che decorre dalla data di notifica della relativa decisione della Commissione per l'inadempimento degli obblighi da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui al paragrafo 1, fino al termine della violazione.

7. La Commissione adotta atti delegati ai sensi dell'articolo 147 al fine di integrare il presente regolamento, fissando:

a) le procedure che devono essere applicate dalla Commissione per infliggere ammende o penalità di mora, comprese le norme relative all'avvio della procedura, i mezzi istruttori, i diritti della difesa, l'accesso al fascicolo, la rappresentanza legale e la riservatezza;

b) ulteriori modalità dettagliate relative all'imposizione di sanzioni pecuniarie, da parte della Commissione, a entità giuridiche diverse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

c) norme relative alla durata della procedura e ai termini di prescrizione;

d) elementi che la Commissione deve prendere in considerazione quando infligge ammende e penalità di mora e ne stabilisce l'importo, nonché le condizioni e le modalità di riscossione.

8. Nello svolgimento dell'indagine relativa all'inadempimento degli obblighi di cui al paragrafo 1, la Commissione può cooperare con le autorità nazionali competenti e basarsi sulle risorse fornite dall'Agenzia.

9. Se la Commissione adotta una decisione che impone una sanzione pecuniaria, essa pubblica un'esposizione sommaria dei fatti, includendo i nomi dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio coinvolti, l'importo e i motivi delle sanzioni pecuniarie imposte, prendendo in considerazione il legittimo interesse dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio alla protezione dei loro segreti commerciali.

10. La Corte di giustizia dell'Unione europea ha competenza giurisdizionale anche di merito per decidere sui ricorsi presentati contro le decisioni con cui la Commissione ha imposto sanzioni pecuniarie. La Corte di giustizia dell'Unione europea può annullare, ridurre o aumentare l'ammenda o la penalità di mora imposta dalla Commissione.

## CAPO X

## RETE DI REGOLAMENTAZIONE

## Articolo 137

**Autorità competenti**

1. Gli Stati membri designano le autorità competenti che svolgono i compiti previsti dal presente regolamento.
2. Gli Stati membri provvedono affinché siano disponibili risorse finanziarie adeguate per fornire alle autorità competenti il personale e le altre risorse necessarie per svolgere le attività richieste dal presente regolamento.
3. Le autorità competenti cooperano nell'esercizio dei compiti loro assegnati dal presente regolamento e a tal fine prestano un sostegno necessario e utile alle autorità competenti degli altri Stati membri. Le autorità competenti comunicano tra loro le informazioni pertinenti.
4. Su domanda motivata, le autorità competenti trasmettono immediatamente le registrazioni scritte di cui all'articolo 123 e le relazioni di controllo di cui all'articolo 127 alle autorità competenti degli altri Stati membri.

## Articolo 138

**Parere scientifico per le organizzazioni internazionali per la sanità animale**

1. L'Agenzia può emettere pareri scientifici, nell'ambito della cooperazione con le organizzazioni internazionali per la sanità animale, riguardo alla valutazione dei medicinali veterinari destinati esclusivamente ai mercati al di fuori dell'Unione. A tal fine, è presentata una domanda all'Agenzia ai sensi dell'articolo 8. L'Agenzia può formulare un parere scientifico dopo aver consultato l'organizzazione pertinente.
2. L'Agenzia stabilisce norme procedurali specifiche per l'attuazione del paragrafo 1.

## Articolo 139

**Comitato per i medicinali veterinari**

1. All'interno dell'Agenzia è istituito un comitato per i medicinali veterinari («il comitato»).
2. Il direttore esecutivo dell'Agenzia o il suo rappresentante e i rappresentanti della Commissione hanno il diritto di partecipare a tutte le riunioni del comitato, dei gruppi di lavoro e dei gruppi consultivi scientifici.
3. Il comitato può costituire gruppi di lavoro permanenti e temporanei. Il comitato può costituire gruppi consultivi scientifici per la valutazione di specifiche tipologie di medicinali veterinari, ai quali esso può delegare alcuni compiti associati alla formulazione dei pareri scientifici di cui all'articolo 141, paragrafo 1, lettera b).
4. Il comitato costituisce un gruppo di lavoro permanente il cui unico compito consiste nel fornire consulenze scientifiche alle imprese. Il direttore esecutivo, in collaborazione con il comitato, organizza le strutture amministrative e le procedure che consentono di prestare consulenza alle imprese, come previsto all'articolo 57, paragrafo 1, lettera n), del regolamento (CE) n. 726/2004, in particolare quelle relative allo sviluppo di medicinali veterinari per terapie innovative.
5. Il comitato costituisce un gruppo di lavoro permanente per la farmacovigilanza i cui compiti includono la valutazione di potenziali segnali di farmacovigilanza derivanti dal sistema di farmacovigilanza dell'Unione, la proposta di opzioni per la gestione del rischio di cui all'articolo 79 al comitato e al gruppo di coordinamento, nonché il coordinamento della comunicazione in materia di farmacovigilanza tra le autorità competenti e l'Agenzia.
6. Il comitato stabilisce il proprio regolamento interno. Tale regolamento fissa in particolare:
  - a) le procedure di nomina e di sostituzione del presidente;
  - b) la nomina dei membri dei gruppi di lavoro e dei gruppi consultivi scientifici, in base agli elenchi di esperti accreditati di cui all'articolo 62, paragrafo 2, secondo comma, del regolamento (CE) n. 726/2004 e le procedure di consultazione dei gruppi di lavoro e dei gruppi consultivi scientifici;
  - c) una procedura di adozione urgente di pareri, in particolare in relazione al presente regolamento relativi alla sorveglianza del mercato e alla farmacovigilanza.

Il regolamento interno entra in vigore dopo aver ottenuto un parere favorevole dalla Commissione e dal consiglio di amministrazione dell'Agenzia.

7. La segreteria dell'Agenzia fornisce al comitato un sostegno tecnico, scientifico e amministrativo e garantisce la coerenza e la qualità dei pareri del comitato e l'appropriato coordinamento tra il comitato e gli altri comitati dell'Agenzia ai sensi dell'articolo 56 del regolamento (CE) n. 76/2004 e il gruppo di coordinamento.
8. I pareri del comitato sono accessibili al pubblico.

#### Articolo 140

##### **Membri del comitato**

1. Ciascuno Stato membro nomina, previa consultazione del consiglio di amministrazione dell'Agenzia, un membro titolare e un membro supplente del comitato per un mandato di tre anni rinnovabile. I membri supplenti rappresentano i membri titolari, votano in loro assenza e possono essere nominati come relatori.
2. I membri titolari e supplenti del comitato sono nominati in base alla loro competenza ed esperienza nel campo della valutazione scientifica dei medicinali veterinari, al fine di garantire qualifiche di altissimo livello e un'ampia gamma di competenze.
3. Uno Stato membro può delegare i propri compiti in seno al comitato a un altro Stato membro. Ciascuno Stato membro può rappresentare soltanto uno degli altri Stati membri.
4. Il comitato può cooptare un massimo di cinque membri supplementari scelti in base alla loro specifica competenza scientifica. Tali membri sono nominati per un mandato di tre anni, rinnovabile, e non hanno supplenti.
5. Per la cooptazione di questi membri, il comitato verifica che i membri supplementari abbiano specifiche competenze scientifiche complementari. I membri cooptati vengono scelti tra gli esperti designati dagli Stati membri o dall'Agenzia.
6. Il comitato può nominare uno dei propri membri come relatore al fine di svolgere i propri compiti di cui all'articolo 141. Il comitato può altresì nominare un secondo membro quale correlatore.
7. I membri del comitato possono essere accompagnati da esperti in specifici settori scientifici o tecnici.
8. I membri del comitato e gli esperti responsabili della valutazione dei medicinali veterinari si basano sulla valutazione scientifica e sulle risorse a disposizione delle autorità competenti. Ciascuna autorità competente controlla e garantisce il livello scientifico e l'indipendenza della valutazione effettuata e apporta un contributo adeguato ai compiti del comitato, facilitando le attività dei membri del comitato e degli esperti nominati. A tal fine gli Stati membri forniscono ai membri e agli esperti da loro designati risorse scientifiche e tecniche adeguate.
9. Gli Stati membri si astengono dal dare ai membri del comitato e agli esperti istruzioni incompatibili con i compiti loro assegnati o con le funzioni del comitato e le responsabilità dell'Agenzia.

#### Articolo 141

##### **Compiti del comitato**

1. Il comitato ha i seguenti compiti:
  - a) svolgere i compiti assegnatigli dal presente regolamento e dal regolamento (CE) n. 726/2004;
  - b) elaborare i pareri scientifici dell'Agenzia su questioni riguardanti la valutazione e l'impiego dei medicinali veterinari;
  - c) elaborare pareri in merito a questioni scientifiche riguardanti la valutazione e l'impiego dei medicinali veterinari, su richiesta del direttore esecutivo dell'Agenzia o della Commissione;
  - d) elaborare i pareri dell'Agenzia su questioni concernenti l'ammissibilità delle domande presentate mediante procedura centralizzata e sul rilascio, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata;
  - e) tenere in debita considerazione tutte le richieste di parere scientifico degli Stati membri;
  - f) fornire orientamenti su importanti questioni e problemi di carattere generale scientifico;
  - g) emettere un parere scientifico, nell'ambito della cooperazione con l'organizzazione mondiale per la sanità animale, riguardo alla valutazione di determinati medicinali veterinari destinati esclusivamente a mercati al di fuori dell'Unione.

- h) fornire consulenza in merito ai limiti massimi accettabili di residui di medicinali veterinari e di biocidi impiegati nel settore zootecnico negli alimenti di origine animale, ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009;
- i) fornire consulenza scientifica sull'impiego di antimicrobici e antiparassitari sugli animali al fine di limitare al massimo l'insorgenza di resistenze nell'Unione e, se del caso, aggiornare tale consulenza;
- j) fornire pareri scientifici oggettivi agli Stati membri sulle questioni sottoposte al comitato.

2. I membri del comitato assicurano un coordinamento appropriato tra i compiti dell'Agenzia e i lavori delle autorità competenti.

3. Nell'elaborare i pareri, il comitato si adopera per raggiungere un consenso scientifico. Se tale consenso non può essere ottenuto, il parere è costituito dalla posizione della maggioranza dei membri e dalle posizioni divergenti con relative motivazioni.

4. In caso di domanda di riesame di un parere, quando la normativa dell'Unione prevede questa possibilità, il comitato nomina un relatore diverso e, se necessario, un correlatore diverso da quelli nominati per il parere. La procedura di riesame può riguardare solo i punti del parere inizialmente individuati dal richiedente e può basarsi solo sui dati scientifici che erano disponibili al momento dell'adozione del parere da parte del comitato. Il richiedente può chiedere che nell'ambito del riesame il comitato consulti un gruppo consultivo scientifico.

#### Articolo 142

#### **Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per i medicinali veterinari**

1. È istituito il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per i medicinali veterinari («gruppo di coordinamento»).

2. L'Agenzia provvede alle funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento per fornire assistenza nello svolgimento delle procedure del gruppo di coordinamento e assicurare un collegamento appropriato tra tale gruppo, l'Agenzia e le autorità competenti.

3. Il gruppo di coordinamento stabilisce il proprio regolamento interno, che entra in vigore dopo aver ottenuto il parere favorevole della Commissione. Tale regolamento interno è reso pubblico.

4. Il direttore esecutivo dell'Agenzia o il suo rappresentante e i rappresentanti della Commissione hanno il diritto di partecipare a tutte le riunioni del gruppo di coordinamento.

5. Il gruppo di coordinamento coopera strettamente con le autorità competenti e l'Agenzia.

#### Articolo 143

#### **Membri del gruppo di coordinamento**

1. Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni, rinnovabile. Gli Stati membri possono nominare un rappresentante supplente. I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti.

2. Nell'adempimento dei propri compiti, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti si avvalgono delle risorse scientifiche e normative a disposizione delle loro autorità competenti, delle valutazioni scientifiche pertinenti e delle raccomandazioni del comitato. Ciascuna autorità competente controlla la qualità delle valutazioni effettuate dal suo rappresentante e lo assiste nelle sue attività.

3. I membri del gruppo di coordinamento si adoperano per raggiungere un consenso sulle questioni in discussione.

#### Articolo 144

#### **Compiti del gruppo di coordinamento**

Il gruppo di coordinamento ha i seguenti compiti:

- a) esaminare questioni concernenti le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate;
- b) esaminare i pareri espressi dal gruppo di lavoro per la farmacovigilanza del comitato, riguardanti le misure di gestione del rischio in farmacovigilanza per i medicinali veterinari autorizzati negli Stati membri e formulare raccomandazioni destinate agli Stati membri e ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, se necessario;

- c) esaminare questioni concernenti le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri;
- d) fornire raccomandazioni agli Stati membri sulla possibilità di considerare un medicinale veterinario specifico o un gruppo di prodotti come un medicinale veterinario che rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento;
- e) coordinare la selezione dell'autorità capofila responsabile della valutazione dei risultati del processo di gestione dei segnali di cui all'articolo 81, paragrafo 4;
- f) elaborare e pubblicare un elenco annuale dei medicinali veterinari di riferimento soggetti all'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto ai sensi dell'articolo 70, paragrafo 3.

#### CAPO XI

### DISPOSIZIONI COMUNI E PROCEDURALI

#### Articolo 145

#### **Comitato permanente per i medicinali veterinari**

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali veterinari («comitato permanente»). Esso è un comitato ai sensi del regolamento (UE) n. 182/2011.
2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applica l'articolo 5 del regolamento (UE) n. 182/2011.

#### Articolo 146

#### **Modifiche dell'allegato II**

1. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati ai sensi dell'articolo 147, paragrafo 2, per la modifica dell'allegato II al fine di adeguare i requisiti riguardanti la documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali veterinari al progresso tecnico e scientifico.
2. La Commissione adotta atti delegati ai sensi dell'articolo 147, paragrafo 3, per la modifica dell'allegato II al fine di conseguire un sufficiente livello di dettaglio per garantire la certezza giuridica e l'armonizzazione come pure eventuali necessari aggiornamenti, evitando al contempo un'inutile discontinuità rispetto all'attuale allegato II, anche per quanto riguarda l'introduzione di requisiti specifici per i medicinali veterinari per terapie innovative. Nell'adottare tali atti delegati, la Commissione tiene debitamente conto delle considerazioni in materia di sanità animale nonché salute pubblica e ambiente.

#### Articolo 147

#### **Esercizio della delega**

1. Il potere di adottare atti delegati è conferito alla Commissione alle condizioni stabilite nel presente articolo.
2. Il potere di adottare gli atti delegati di cui all'articolo 37, paragrafo 4, all'articolo 57, paragrafo 3, all'articolo 106, paragrafo 6, all'articolo 109, paragrafo 1, all'articolo 115, paragrafo 3, all'articolo 118, paragrafo 2, all'articolo 136, paragrafo 7, e all'articolo 146, paragrafi 1 e 2, è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal 27 gennaio 2019. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi nove mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.
3. Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 146, paragrafo 2, è conferito alla Commissione per un periodo a decorrere dal 27 gennaio 2019 fino al 28 gennaio 2022.
4. La delega di potere di cui all'articolo 37, paragrafo 4, all'articolo 57, paragrafo 3, all'articolo 106, paragrafo 6, all'articolo 109, paragrafo 1, all'articolo 115, paragrafo 3, all'articolo 118, paragrafo 2, all'articolo 136, paragrafo 7, e all'articolo 146, paragrafi 1 e 2, può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.
5. Prima dell'adozione dell'atto delegato la Commissione consulta gli esperti designati da ciascuno Stato membro nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» del 13 aprile 2016.
6. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

7. L'atto delegato adottato ai sensi dell'articolo 37, paragrafo 4, dell'articolo 57, paragrafo 3, dell'articolo 106, paragrafo 6, dell'articolo 109, paragrafo 1, dell'articolo 115, paragrafo 3, dell'articolo 118, paragrafo 2, dell'articolo 136, paragrafo 7, e dell'articolo 146, paragrafi 1 e 2, entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di due mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di due mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

#### Articolo 148

### Protezione dei dati

1. Gli Stati membri applicano il regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(28)</sup> per il trattamento dei dati personali effettuato negli Stati membri ai sensi del presente regolamento.
2. Per il trattamento dei dati personali effettuato dalla Commissione e dall'Agenzia, ai sensi del presente regolamento, si applica il regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(29)</sup>.

#### CAPO XII

### DISPOSIZIONI TRANSITORIE E FINALI

#### Articolo 149

### Abrogazione

La direttiva 2001/82/CE è abrogata.

I riferimenti alla direttiva abrogata si intendono fatti al presente regolamento e si leggono secondo la tavola di concordanza di cui all'allegato IV.

#### Articolo 150

### Relazione con altri atti dell'Unione

1. Nessun elemento del presente regolamento si intende tale da pregiudicare le disposizioni della direttiva 96/22/CE.
2. Il regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione<sup>(30)</sup> non si applica ai medicinali veterinari che rientrano nell'ambito di applicazione del presente regolamento.
3. Il regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione<sup>(31)</sup> non si applica ai medicinali veterinari che rientrano nell'ambito di applicazione del presente regolamento.

#### Articolo 151

### Domande già presentate

1. Le procedure concernenti le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari o di variazioni che sono state validate ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 prima del 28 gennaio 2022 sono concluse ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004.
2. Le procedure concernenti le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari validate ai sensi della direttiva 2001/82/CE prima del 28 gennaio 2022 sono concluse ai sensi di tale direttiva.
3. Le procedure avviate in base agli articoli 33, 34, 35, 39, 40 e 78 della direttiva 2001/82/CE prima del 28 gennaio 2022 sono concluse ai sensi di tale direttiva.

<sup>(28)</sup> Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati) (GU L 119 del 4.5.2016, pag. 1).

<sup>(29)</sup> Regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2018, sulla tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni, degli organi e degli organismi dell'Unione e sulla libera circolazione di tali dati, e che abroga il regolamento (CE) n. 45/2001 e la decisione n. 1247/2002/CE (GU L 295 del 21.11.2018, pag. 39).

<sup>(30)</sup> Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7).

<sup>(31)</sup> Regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione, del 14 giugno 2007, relativo alle sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi connessi con le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 155 del 15.6.2007, pag. 10).



*Articolo 152***Medicinali veterinari, autorizzazioni all'immissione in commercio e registrazioni esistenti**

1. Le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari e le registrazioni dei medicinali veterinari omeopatici concesse ai sensi della direttiva 2001/82/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 prima del 28 gennaio 2022 si considerano emesse ai sensi del presente regolamento e sono, in quanto tali, soggette alle pertinenti disposizioni del presente regolamento.

Il primo comma del presente paragrafo non si applica alle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari che contengono antimicrobici che sono stati riservati al trattamento per uso umano ai sensi degli atti di esecuzione di cui all'articolo 37, paragrafo 5.

2. I medicinali veterinari immessi sul mercato ai sensi della direttiva 2001/82/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 possono continuare a essere commercializzati fino al 29 gennaio 2027, anche se non conformi allo stesso.

3. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, i periodi di protezione di cui all'articolo 39 non si applicano ai medicinali veterinari di riferimento per cui è stata rilasciata un'autorizzazione prima del 28 gennaio 2022 e si applicano invece, in tale contesto, le corrispondenti disposizioni degli atti abrogati di cui al paragrafo 1 del presente articolo.

*Articolo 153***Disposizioni transitorie riguardanti atti delegati e atti di esecuzione**

1. Gli atti delegati di cui all'articolo 118, paragrafo 2, e gli atti di esecuzione di cui all'articolo 37, paragrafo 5, all'articolo 57, paragrafo 4, all'articolo 77, paragrafo 6, all'articolo 95, paragrafo 8, all'articolo 99, paragrafo 6, e all'articolo 104, paragrafo 7, sono adottati prima del 28 gennaio 2022. Tali atti delegati e atti di esecuzione si applicano a decorrere dal 28 gennaio 2022.

2. Fatta salva la data di applicazione del presente regolamento, la Commissione adotta gli atti delegati di cui all'articolo 37, paragrafo 4, almeno entro il 27 settembre 2021. Tali atti delegati si applicano a decorrere dal 28 gennaio 2022.

3. Fatta salva la data di applicazione del presente regolamento, la Commissione adotta gli atti delegati di cui all'articolo 57, paragrafo 3, e all'articolo 146, paragrafo 2, e gli atti di esecuzione di cui all'articolo 55, paragrafo 3, e all'articolo 60, paragrafo 1, almeno a decorrere dal 27 gennaio 2021. Tali atti delegati e di esecuzione si applicano a decorrere dal 28 gennaio 2022.

4. Fatta salva la data di applicazione del presente regolamento, la Commissione adotta gli atti delegati di cui all'articolo 109, paragrafo 1, e gli atti di esecuzione di cui all'articolo 17, paragrafi 2 e 3, all'articolo 93, paragrafo 2, all'articolo 109, paragrafo 2, e all'articolo 115, paragrafo 5, al più tardi a decorrere dal 29 gennaio 2025. Tali atti delegati e di esecuzione si applicano non prima del 28 gennaio 2022.

5. Fatta salva la data di applicazione del presente regolamento, alla Commissione è conferito il potere di adottare gli atti delegati e gli atti di esecuzione previsti nel presente regolamento a decorrere dal 27 gennaio 2019. Tali atti delegati e di esecuzione, salvo altrimenti disposto dal presente regolamento, si applicano a decorrere dal 28 gennaio 2022.

Quando adotta gli atti delegati e gli atti di esecuzione di cui al presente articolo, la Commissione concede un tempo sufficiente tra la loro adozione e la loro data di applicazione.

*Articolo 154***Istituzione della banca dati di farmacovigilanza e della banca dati relativa alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso**

Fatta salva la data di applicazione del presente regolamento, l'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, assicura, ai sensi rispettivamente degli articoli 74 e 91, l'istituzione della banca dati di farmacovigilanza e della banca dati relativa alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso al più tardi entro il 28 gennaio 2022.

*Articolo 155***Contributo iniziale alla banca dati dei medicinali da parte delle autorità competenti**

Al più tardi entro il 28 gennaio 2022, le autorità competenti comunicano all'Agenzia per via elettronica le informazioni su tutti i medicinali veterinari attualmente autorizzati nel loro Stato membro, utilizzando il formato di cui all'articolo 55, paragrafo 3, lettera a.

*Articolo 156***Riesame delle norme per la valutazione del rischio ambientale**

Entro il 28 gennaio 2022, la Commissione presenta una relazione al Parlamento europeo e al Consiglio su uno studio di fattibilità relativo sia a un riesame delle sostanze attive («monografie») sia ad altre possibili alternative per la valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari, correlandola, se del caso, di una proposta legislativa.

*Articolo 157***Relazione della Commissione sui prodotti vegetali tradizionali utilizzati per trattare gli animali**

Entro il 29 gennaio 2027, la Commissione riferisce al Parlamento europeo e al Consiglio in merito ai prodotti vegetali tradizionali utilizzati per trattare gli animali, all'interno dell'Unione. Se del caso, la Commissione elabora una proposta legislativa al fine di introdurre un sistema semplificato per la registrazione dei prodotti vegetali tradizionali utilizzati per trattare gli animali.

Gli Stati membri forniscono informazioni alla Commissione in merito a tali prodotti vegetali tradizionali all'interno del proprio territorio.

*Articolo 158***Riesame delle misure concernenti gli animali appartenenti alla specie equina**

Entro il 29 gennaio 2025, la Commissione presenta una relazione al Parlamento europeo e al Consiglio sulla propria valutazione della situazione relativa al trattamento, con medicinali, degli animali appartenenti alla specie equina e alla loro esclusione dalla catena alimentare, tenendo anche in considerazione le importazioni da paesi terzi di animali appartenenti alla specie equina. Tale relazione deve essere corredata da azioni adeguate da parte della Commissione che tengano conto in particolare della salute pubblica, del benessere degli animali, dei rischi di frode e della parità di condizioni con i paesi terzi.

*Articolo 159***Disposizioni transitorie riguardanti alcuni certificati di buona pratica di fabbricazione**

Fatta salva la data di applicazione del presente regolamento, gli obblighi relativi ai certificati di buona pratica di fabbricazione per medicinali veterinari immunologici inattivati fabbricati da patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali di un'unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica, si applicano solo a decorrere dalla data di applicazione degli atti di esecuzione che stabiliscono misure specifiche in materia di buona pratica di fabbricazione per tali medicinali veterinari di cui all'articolo 93, paragrafo 2.

*Articolo 160***Entrata in vigore e applicazione**

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 28 gennaio 2022.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Strasburgo, l'11 dicembre 2018

*Per il Parlamento europeo*

*Il presidente*

A. TAJANI

*Per il Consiglio*

*Il presidente*

J. BOGNER-STRAUSS

## ALLEGATO I

**INFORMAZIONI DI CUI ALL'ARTICOLO 8, PARAGRAFO 1, LETTERA A)**

1. Base giuridica per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.
  2. Richiedente
    - 2.1. Nome o ragione sociale nonché domicilio o sede sociale del richiedente
    - 2.2. Nome o ragione sociale nonché domicilio o sede sociale del/i fabbricante/i o importatore/i del medicinale veterinario finito e nome o ragione sociale nonché domicilio o sede sociale del/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e
    - 2.3. Nome e indirizzo dei siti coinvolti nelle diverse fasi di fabbricazione, importazione, controllo e rilascio dei lotti
  3. Identificazione del medicinale veterinario
    - 3.1. Denominazione del medicinale veterinario e codice anatomico, terapeutico e chimico veterinario (codice ATCvet)
    - 3.2. Sostanza/e attiva/e e, se del caso, diluente/i
    - 3.3. Dosaggio o, nel caso dei medicinali veterinari immunologici, attività biologica, efficacia o titolo
    - 3.4. Forma farmaceutica
    - 3.5. Via di somministrazione
    - 3.6. Specie di destinazione
  4. Informazioni sulla fabbricazione e sulla farmacovigilanza
    - 4.1. Prova dell'esistenza di un'autorizzazione alla fabbricazione o di un certificato di buona pratica di fabbricazione
    - 4.2. Numero di riferimento del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza
  5. Informazioni sul medicinale veterinario
    - 5.1. Proposta di riassunto delle caratteristiche del prodotto redatta ai sensi dell'articolo 35
    - 5.2. Descrizione della presentazione finale del medicinale veterinario, compresi il confezionamento e l'etichettatura
    - 5.3. Proposta di testo con le informazioni che saranno fornite sul confezionamento primario ed esterno e sul foglietto illustrativo ai sensi degli articoli da 10 a 16
  6. Altre informazioni
    - 6.1. L'elenco dei paesi in cui è stata rilasciata o revocata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario
    - 6.2. Le copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto previste nei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri
    - 6.3. L'elenco dei paesi in cui è stata presentata o negata una domanda
    - 6.4. L'elenco degli Stati membri in cui il medicinale veterinario sarà immesso sul mercato
    - 6.5. Le relazioni critiche di esperti sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario.
-

## ALLEGATO II

## REQUISITI DI CUI ALL'ARTICOLO 8, PARAGRAFO 1, LETTERA B) (\*)

## INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli da 12 a 13 *quinquies*, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», volume 6 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali veterinari, presentazione e contenuto del dossier.
2. Al momento di preparare il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, i richiedenti devono tener conto anche dello stato attuale delle conoscenze circa i medicinali veterinari e gli orientamenti scientifici riguardo alla qualità, all'innocuità e all'efficacia dei medicinali veterinari pubblicati dall'Agenzia europea per i medicinali (Agenzia), nonché di altri orientamenti comunitari farmaceutici pubblicati dalla Commissione in vari volumi della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea».
3. Per quanto riguarda i medicinali veterinari diversi dai medicinali veterinari ad azione immunologica, sono applicabili tutte le monografie pertinenti, incluse le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea per quanto riguarda la parte (farmaceutica) del dossier relativo alla qualità (prove fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche). Per i medicinali veterinari ad azione immunologica, per quanto attiene alle parti di qualità, sicurezza ed efficacia del dossier, si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.
4. Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 91/412/CEE della Commissione <sup>(1)</sup>, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) dei medicinali veterinari, pubblicati dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», volume 4.
5. La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione dei medicinali veterinari in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al prodotto. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale farmaco.
6. Le prove farmacologiche e tossicologiche, nonché lo studio dei residui e le prove di innocuità sono effettuati conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 2004/10/CE <sup>(2)</sup> del Consiglio e alla direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(3)</sup>.
7. Gli Stati membri vigilano affinché tutti gli esperimenti su animali vengano effettuati conformemente alla direttiva 86/609/CEE del Consiglio <sup>(4)</sup>.
8. Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni modifica al contenuto del dossier va presentata alle autorità competenti conformemente ai regolamenti (CE) n. 1084/2003 <sup>(5)</sup> o (CE) n. 1085/2003 <sup>(6)</sup> della Commissione, per quanto riguarda i medicinali veterinari autorizzati quali definiti all'articolo 1 dei regolamenti summenzionati.
9. La valutazione dei rischi ambientali connessi al rilascio di medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati (OGM) ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(7)</sup>, deve figurare nel dossier. Le informazioni sono presentate conformemente alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(8)</sup>, tenendo conto dei documenti d'orientamento pubblicati dalla Commissione.
10. Quanto alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari destinati a specie animali o a indicazioni che rappresentano settori del mercato più limitati, può essere adottato un approccio più flessibile. In tali casi occorre tener conto degli orientamenti e/o dei pareri scientifici pertinenti.

(\*) Il presente allegato sarà modificato dalla Commissione ai sensi degli articoli 146 e 153. Tutti i riferimenti agli articoli o alla «presente direttiva» nel presente allegato, se non diversamente specificato, devono essere intesi come riferimenti alla direttiva 2001/82/CE.

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

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

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

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

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

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

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

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

Il presente allegato è diviso in quattro titoli:

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

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

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

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

#### TITOLO I

##### ***Requisiti dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica***

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

#### PARTE I

##### **Sintesi del dossier**

###### A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

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

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

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

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

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

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

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

###### C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

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

Ogni riassunto particolareggiato e critico viene elaborato in funzione dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Esso contiene una valutazione delle varie prove che costituiscono il dossier relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio e affronta tutti i punti pertinenti per la valutazione della qualità, dell'innocuità e dell'efficacia del medicinale veterinario. Esso fornisce risultati dettagliati delle prove effettuate e riferimenti bibliografici precisi.

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

I riassunti dettagliati e critici devono essere firmati, datati e accompagnati da informazioni circa i titoli, la formazione e l'esperienza professionale dell'autore. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'autore ed il richiedente.

Qualora la sostanza attiva sia stata inclusa in un medicinale ad uso umano autorizzato conformemente ai requisiti dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(9)</sup>, il riassunto globale della qualità previsto dal modulo 2, sezione 2.3, dell'allegato suddetto può, se del caso, sostituire il riassunto relativo alla documentazione concernente la sostanza attiva.

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

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

## PARTE 2

### **Informazioni farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) (qualità)**

Principi e requisiti fondamentali

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

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

Sono applicabili tutte le monografie, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea o, in mancanza, della farmacopea di uno Stato membro.

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

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

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

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

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

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

#### A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

##### 1. **Composizione qualitativa**

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

— della o delle sostanze attive,

<sup>(9)</sup> GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67.

- dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti ecc.,
- dei costituenti del rivestimento del medicinale veterinario, destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali, come capsule, capsule gelatinose ecc.

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

## 2. Terminologia usuale

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

- per i componenti elencati nella Farmacopea europea o, se non presenti in quest'ultima, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,
- per gli altri componenti, la denominazione comune internazionale (DCI) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, dalla denominazione scientifica esatta; per i componenti privi di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio <sup>(10)</sup>.

## 3. Composizione quantitativa

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

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

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

- per i preparati monodose, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel recipiente unitario, tenuto conto del volume utilizzabile, se del caso dopo ricostituzione,
  - per i medicinali veterinari che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuti per goccia o nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato,
  - per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per unità di misura.
- 3.2. Le sostanze attive allo stato di composti o di derivati sono designate quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.
- 3.3. Per i medicinali veterinari che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta, di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di massa della/e entità nella molecola. La composizione quantitativa di tutti i medicinali veterinari autorizzati successivamente negli Stati membri va dichiarata allo stesso modo della sostanza attiva.

<sup>(10)</sup> GUL 11 del 14.1.1978, pag. 18.

#### 4. Sviluppo dei medicinali

Occorre fornire una spiegazione circa la scelta della composizione, dei componenti, del confezionamento primario di eventuali imballaggi ulteriori, se del caso dell'imballaggio esterno, della funzione degli eccipienti nel prodotto finito e del metodo di fabbricazione del prodotto finito. Tale spiegazione va corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore. Occorre comprovare che le caratteristiche microbiologiche (purezza microbiologica e attività antimicrobica) e le istruzioni d'uso siano adeguate per l'utilizzazione prevista specificata nel dossier relativo alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

##### B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE

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

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

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito,
- la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore,
- l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito,
- studi sperimentali di convalida del processo di fabbricazione e, se del caso, un programma di convalida per lotti di produzione,
- per i prodotti sterili, ove vengano utilizzati metodi di sterilizzazione diversi da quelli riportati in farmacopea, particolari circa i processi di sterilizzazione e/o le procedure asettiche utilizzati.

##### C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

#### 1. Requisiti generali

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti del medicinale veterinario nonché, se necessario, il recipiente, compreso il tipo di chiusura, quali menzionati alla precedente sezione A, punto 1.

Il dossier include le specifiche e le informazioni circa le prove da effettuare per il controllo della qualità dell'insieme dei lotti di materie prime.

Le prove correnti da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre comprovare che le materie prime soddisfano i requisiti di qualità di tale farmacopea.

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

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

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



### 1.1. Sostanze attive

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

Per una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della sostanza attiva o il richiedente può far sì che le informazioni di cui sotto siano trasmesse direttamente alle autorità competenti da parte del fabbricante della sostanza attiva in un documento a parte, denominato Master File della sostanza attiva:

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

In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale veterinario in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. I documenti e le informazioni a sostegno della domanda di una tale modifica vengono forniti alle autorità competenti, come pure al richiedente ove essi riguardino la sua parte di Master File della sostanza attiva.

Inoltre, in mancanza di un certificato di idoneità per la sostanza attiva, occorre fornire informazioni sul metodo di fabbricazione, sul controllo della qualità e sulle impurezze, come pure prove della struttura molecolare.

- 1) Le informazioni relative al processo di fabbricazione includono una descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva che rappresenta l'impegno del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza attiva. Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. È opportuno fornire informazioni sulla qualità e sul controllo di tali materie, nonché informazioni a dimostrazione che le materie soddisfano le norme adeguate per l'utilizzazione prevista.
- 2) Le informazioni sul controllo della qualità descrivono le prove (compresi i criteri di accettazione) effettuate in ogni fase critica, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, la convalida del processo e/o studi di valutazione, se del caso. Tra le informazioni figurano inoltre dati di convalida dei metodi di analisi applicati alla sostanza attiva, se del caso.
- 3) Le informazioni sulle impurezze indicano le impurezze prevedibili nonché i livelli e la natura delle impurezze rilevate. Tali informazioni contengono inoltre, se del caso, dati sull'innocuità di tali impurezze.
- 4) Per i medicinali veterinari biotecnologici, la dimostrazione della struttura molecolare include la rappresentazione schematica della sequenza degli amminoacidi e la massa molecolare relativa.

#### 1.1.1. Sostanze attive descritte nelle farmacopee

Le monografie generali e specifiche della Farmacopea europea sono applicabili a tutte le sostanze attive incluse nella farmacopea stessa.

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

Qualora la specifica contenuta in una monografia della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono esigere più adeguate specifiche dal richiedente, ad esempio, limiti per impurezze specifiche con procedure di prova convalidate.

Le autorità competenti informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

In mancanza di una monografia nella Farmacopea europea per una sostanza attiva, che è invece descritta nella farmacopea di uno Stato membro, può essere utilizzata tale monografia.

Qualora una sostanza attiva non sia descritta né nella Farmacopea europea né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo, ove ne sia comprovata l'adeguatezza; in questi casi, il richiedente trasmette una copia della monografia accompagnata, se del caso, da una traduzione. Occorre presentare dati che consentano di dimostrare l'adeguatezza della monografia per controllare in modo adeguato la qualità della sostanza attiva.

#### 1.1.2. Sostanze attive non descritte in una farmacopea

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

- a) la denominazione del componente, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
- b) la definizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare. Nel caso di sostanze che possono venire descritte soltanto riferendosi al loro metodo di fabbricazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti;
- c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, e in prove che devono essere effettuate usualmente;
- d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione di ogni singola impurezza prevedibile, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se del caso, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità del medicinale o perturbare i risultati analitici;
- e) le prove e i limiti utilizzati per controllare i parametri principali del prodotto finito, quali ad esempio la dimensione delle particelle e la sterilità, devono essere descritti e i metodi convalidati, se del caso.
- f) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principali componenti dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio.

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

#### 1.1.3. Caratteristiche fisico-chimiche in grado di modificare la biodisponibilità

Le seguenti informazioni, riguardanti sostanze attive descritte o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale delle sostanze attive, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale veterinario:

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

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

#### 1.2. Eccipienti

Le monografie generali e specifiche della Farmacopea europea sono applicabili a tutte le sostanze iscritte nella farmacopea stessa.

Gli eccipienti sono conformi ai requisiti della monografia adeguata della Farmacopea europea. In mancanza di una tale monografia, è possibile far riferimento alla farmacopea di uno Stato membro. In mancanza di una tale monografia, è possibile far riferimento alla farmacopea di un paese terzo. In questo caso occorre comprovare la conformità di tale monografia. Se del caso, analisi supplementari destinate a controllare parametri quali la dimensione delle particelle, la sterilità e i solventi residui possono completare i requisiti della monografia. In assenza di qualsiasi monografia inclusa in una farmacopea, adeguate specifiche devono essere proposte e giustificate. Occorre rispettare i requisiti definiti dalle specifiche, quali descritte nella sezione 1.1.2 [lettere da a) a e)] relativamente alle sostanze attive. Sono presentati i metodi proposti e i relativi dati di convalida.

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

Le sostanze coloranti devono soddisfare i criteri di purezza di cui alla direttiva 95/45/CE della Commissione <sup>(11)</sup>.

Per i nuovi eccipienti, cioè gli eccipienti utilizzati per la prima volta in un medicinale veterinario o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici.

### 1.3. *Contenitori e sistemi di chiusura del recipiente*

#### 1.3.1. Sostanza attiva

Occorre fornire informazioni sul sistema di chiusura e sul contenitore della sostanza attiva. Il livello di informazioni richiesto è determinato dallo stato fisico (liquido, solido) della sostanza attiva.

#### 1.3.2. Prodotto finito

Occorre fornire per il prodotto finito informazioni sul contenitore e sul sistema di chiusura. Il livello di informazioni richiesto è determinato dalla via di somministrazione del medicinale veterinario e dallo stato fisico (liquido, solido) della forma di dosaggio.

I materiali d'imballaggio sono conformi ai requisiti dell'adeguata monografia della Farmacopea europea. In mancanza di tale monografia, è possibile far riferimento alla farmacopea di uno Stato membro. In assenza anche di una tale monografia, è possibile far riferimento alla farmacopea di un paese terzo. In questo caso occorre dimostrare la conformità di tale monografia.

In assenza di qualsiasi monografia inclusa in una farmacopea, adeguate specifiche devono essere proposte e giustificate per i materiali di imballaggio.

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

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

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

### 1.4. *Sostanze di origine biologica*

Qualora nella produzione dei medicinali veterinari siano utilizzate sostanze di origine biologica quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o umana, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici, l'origine e la storia delle materie prime è descritta e documentata.

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

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

È necessario effettuare prove per rilevare la presenza di agenti estranei nelle sementi, nelle banche di cellule e nelle miscele di sieri e, nei limiti del possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Quando sono utilizzate materie prime di origine animale o umana, devono essere descritte le misure utilizzate per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni.

Se la presenza di agenti estranei potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere convalidate.

<sup>(11)</sup> GUL 226 del 22.9.1995, pag. 1.

È necessario fornire una documentazione intesa a dimostrare che le semenze, le semenze di cellule, i lotti di siero e le altre materie derivanti da specie animali che rivestono un ruolo nella trasmissione delle TSE sono conformi ai «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario»<sup>(12)</sup> come pure alla relativa monografia della Farmacopea europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea europea rilasciato dalla direzione europea per la qualità dei medicinali.

#### D. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE

Il dossier deve contenere le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza delle caratteristiche tecniche e del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale veterinario alla formula quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che debbono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

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

Qualora un prodotto intermedio possa essere conservato prima di una trasformazione ulteriore o di un assemblaggio primario, occorre definire, in base ai dati ottenuti dagli studi di stabilità, un periodo di validità per il prodotto intermedio.

#### E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

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

Il dossier presentato a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Esso deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Devono essere indicati i limiti di rilascio.

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

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

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

#### 1. Caratteristiche generali del prodotto finito

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

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

Inoltre, le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro sulla velocità di liberazione e di dissoluzione della o delle sostanze attive, salvo debita giustificazione. Tali studi sono effettuati anche nel caso di somministrazione per altra via, se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengono necessario.

#### 2. Identificazione e dosaggio della/e sostanza/e attiva/e

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

<sup>(12)</sup> GU C 24 del 28.1.2004, pag. 6.

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

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

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

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

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

Qualora dalle indicazioni fornite nella sezione B risulti un notevole eccesso di dosaggio della sostanza attiva per la fabbricazione del medicinale o i dati di stabilità dimostrino che il dosaggio della sostanza attiva decresce in caso di conservazione, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, all'occorrenza, l'analisi chimica ovvero tossicofarmacologica dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

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

Sono obbligatorie una prova di identificazione e una prova limite superiore e inferiore per ogni agente conservante e qualsiasi eccipiente suscettibile di agire sulla biodisponibilità della sostanza attiva, a meno che quest'ultima non sia garantita da altre prove adeguate. Sono altresì obbligatorie una prova di identificazione e una prova limite superiore per qualsiasi antiossidante e per qualsiasi eccipiente che potrebbe influire favorevolmente sulle funzioni organiche; gli antiossidanti sono inoltre sottoposti a una prova limite inferiore al momento del rilascio.

### 4. Prove di innocuità

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

## F. PROVE DI STABILITÀ

### 1. Sostanza/e attiva/e

Occorre definire un periodo di ri-controllo (ri-test) e le condizioni di conservazione della sostanza attiva eccetto quando tale sostanza formi oggetto di una monografia nella Farmacopea europea e il fabbricante del prodotto finito sottoponga la sostanza attiva a un riesame completo, immediatamente prima della sua utilizzazione nella fabbricazione del prodotto finito.

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

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

### 2. Prodotto finito

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

Occorre presentare il tipo di studi di stabilità eseguiti, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, insieme ai risultati dettagliati ottenuti.

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

In caso di recipienti multidose è necessario, se del caso, fornire dati di stabilità e una specifica di utilizzazione, onde giustificare il periodo di validità del prodotto in seguito all'apertura iniziale del recipiente (prelievo della prima dose).

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

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

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

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

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

#### G. ALTRE INFORMAZIONI

Nel dossier possono essere incluse le informazioni relative alla qualità del medicinale veterinario non contemplate dalle sezioni precedenti.

Nel caso di premiscele per alimenti medicamentosi (prodotti destinati ad essere incorporati in mangimi medicamentosi), occorre fornire informazioni circa i tassi di inclusione, le modalità di incorporazione, l'omogeneità, la compatibilità e la stabilità dei mangimi nonché la durata di conservazione proposta. Occorre anche fornire una specifica per i mangimi medicamentosi fabbricati a partire da tali premiscele conformemente al modo di utilizzazione raccomandato.

### PARTE 3

#### **Prove di innocuità e studio dei residui**

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

#### A. PROVE DI INNOCUITÀ

##### Capo I

##### *Esecuzione delle prove*

Le prove di innocuità devono mettere in evidenza:

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

Tutti i risultati devono essere attendibili ed idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario fornire informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

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

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

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

— denominazione internazionale non brevettata (INN),

- denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC),
- numero del Chemical Abstracts Service (CAS),
- classificazione terapeutica, farmacologica e chimica,
- sinonimi e abbreviazioni,
- formula di struttura,
- formula molecolare,
- peso molecolare,
- grado d'impurità,
- composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze,
- descrizione delle proprietà fisiche,
- punto di fusione,
- punto di ebollizione,
- pressione di vapore,
- solubilità in acqua e in solventi organici in g/l, indicando la temperatura,
- densità,
- spettri di rifrazione, rotazione ecc.,
- formulazione del prodotto.

## 2. **Farmacologia**

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

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

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

### 2.1. *Farmacodinamica*

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

### 2.2. *Farmacocinetica*

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

## 3. **Tossicologia**

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

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

3) prove speciali atte a contribuire all'interpretazione dei dati ottenuti con le prove di base o con le prove supplementari.

Gli studi sono svolti sulla/e sostanza/e attiva/e e non sul prodotto formulato. Ove siano necessari studi sul prodotto formulato, ciò viene precisato nel testo seguente.

### 3.1. *Tossicità per somministrazione unica*

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

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

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

Gli studi da svolgere devono essere selezionati al fine di fornire informazioni sulla sicurezza degli utilizzatori, cioè, se è previsto che l'uomo possa essere esposto a quantità non trascurabili di medicinale veterinario per inalazione o per contatto con la pelle, le vie di esposizione devono essere studiate.

### 3.2. *Tossicità per somministrazioni ripetute*

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

In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari destinati esclusivamente ad animali che non producono alimenti, è sufficiente in genere effettuare uno studio di tossicità per somministrazione ripetuta su una specie di animale di laboratorio. Tale studio può essere sostituito da uno studio riguardante l'animale di destinazione. La frequenza e la via d'introduzione nonché la durata della prova devono essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.

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

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

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

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

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

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

Occorre fornire un riassunto di tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate, di massima con la formulazione finale, sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capo 1, sezione B, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la varietà in esame. Devono essere inoltre indicate tutte le alterazioni funzionali non previste. Nella parte 4 devono essere inclusi i rapporti completi di tali studi.

### 3.4. *Tossicità riproduttiva e dello sviluppo*

#### 3.4.1. *Esame della funzione riproduttiva*

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



In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, l'esame della funzione riproduttiva va effettuato sotto forma di studio della riproduzione riguardante più generazioni, al fine di rilevare eventuali effetti sulla riproduzione dei mammiferi. Tali effetti riguardano la fertilità maschile e femminile, l'accoppiamento, la concezione, l'impianto, la capacità di portare a termine una gravidanza, il parto, l'allattamento, la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo della progenie dalla nascita allo svezzamento, la maturità sessuale e la funzione riproduttiva ulteriore della progenie in età adulta. Si devono impiegare almeno tre livelli di dose. È utile che la dose più alta sia scelta in modo da far comparire effetti tossici; il dosaggio minimo non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

#### 3.4.2. Studio della tossicità dello sviluppo

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari destinati ad essere utilizzati su animali che producono alimenti, occorre eseguire prove sulla tossicità dello sviluppo. Tali prove mirano a rilevare eventuali effetti negativi sulla femmina incinta e sullo sviluppo dell'embrione e del feto a seguito dell'esposizione della femmina, dall'impianto, attraverso la gestazione fino al giorno prima della nascita. Detti effetti negativi includono una tossicità maggiore rispetto a quella osservata presso femmine non incinte, la morte embriofetale, una crescita fetale alterata e modifiche strutturali del feto. È richiesto lo sviluppo di uno studio di tossicità nei ratti. A seconda dei risultati, potrebbe rivelarsi necessario uno studio su una seconda specie, conformemente agli orientamenti fissati.

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

#### 3.5. Genotossicità

Occorre eseguire prove sul potenziale genotossico, al fine di individuare le modifiche che una sostanza potrebbe provocare nel materiale genetico delle cellule. È indispensabile valutare le proprietà genotossiche di qualsiasi sostanza destinata ad essere inclusa per la prima volta in un medicinale veterinario.

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

#### 3.6. Cancerogenicità

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

Occorre tener conto di qualsiasi specificità di specie conosciuta del meccanismo di tossicità, nonché qualsiasi differenza di metabolismo tra le specie utilizzate per le prove, le specie animali di destinazione e gli esseri umani.

Ove siano necessarie prove di cancerogenicità, sono in genere necessari uno studio di due anni sui ratti e uno studio di 18 mesi sui topi. Con una giustificazione scientifica adeguata, è possibile svolgere studi di cancerogenicità su una sola specie di roditori, preferibilmente sui ratti.

#### 3.7. Deroghe

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

- nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale veterinario da parte dell'animale, o
- nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista un'esposizione dell'utilizzatore del medicinale veterinario per altre vie di somministrazione, ad esempio per via cutanea, o
- la sostanza attiva o i metaboliti possono passare negli alimenti ottenuti da un animale trattato.

### 4. Altri requisiti

#### 4.1. Studi speciali

Per gruppi particolari di sostanze o se gli effetti osservati sugli animali durante studi di tossicità per amministrazione ripetuta comprendono alterazioni che indicano, ad esempio, un'immunotossicità, una neurotossicità o una disfunzione endocrina, sono necessarie prove supplementari, ad esempio studi di sensibilizzazione o prove di neurotossicità differita. A seconda della natura del prodotto, può rivelarsi necessario condurre studi supplementari per valutare il meccanismo di base dell'effetto tossico o il potenziale di irritazione. Tali studi vengono in genere condotti con la formulazione finale.

All'atto di elaborare tali studi o di valutarne i risultati, occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche o degli orientamenti/linee guida fissati.

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

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

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

##### 4.2.2. Eventuali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti

In taluni casi, può essere necessario effettuare prove per determinare se i residui microbiologicamente attivi possano interferire nei processi tecnologici utilizzati per la trasformazione industriale degli alimenti.

#### 4.3. *Osservazioni sugli esseri umani*

È necessario indicare se le sostanze farmacologicamente attive componenti del medicinale veterinario sono utilizzati come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione di tutti gli effetti osservati negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali negativi) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione dell'innocuità del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati di studi pubblicati; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne devono indicare i motivi.

#### 4.4. *Sviluppo della resistenza*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Capo II

### *Presentazione delle informazioni e dei documenti*

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

- un indice di tutti gli studi inclusi nel dossier,
- una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati conosciuti dal richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno,
- una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio,
- una spiegazione in caso di inclusione di un altro tipo di studio,
- una presentazione del contributo che eventuali studi precedenti realizzati conformemente alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 2004/10/CE può portare alla valutazione globale dei rischi.

Ogni rapporto di studio deve includere:

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

## B. PROVE DEI RESIDUI

### Capo I

#### *Esecuzione delle prove*

#### 1. **Introduzione**

Ai fini del presente allegato, si applicano le definizioni del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio<sup>(13)</sup>.

Lo studio della deplezione dei residui si prefigge di determinare in quali condizioni e in quale misura residui, derivanti da tessuti edibili o da uova, latte o miele proveniente da animali trattati, possano persistere negli alimenti prodotti a partire da tali animali. Inoltre gli studi devono consentire la determinazione di un tempo d'attesa.

Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

<sup>(13)</sup> GUL 224 del 2.4.1990, pag. 1.

- 1) la quantità dei residui del medicinale veterinario, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti edibili dell'animale trattato o nel latte, uova e/o miele da esso ottenuti e la durata di tale presenza;
- 2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di eliminare i pericoli per la salute del consumatore o gli inconvenienti della trasformazione industriale degli alimenti;
- 3) la sufficiente convalida del/i metodo/i analitico/i utilizzato/i nel quadro dello studio della deplezione dei residui, onde garantire che i dati sui residui presentati costituiscano una base adeguata per la determinazione di un tempo d'attesa.

## 2. Metabolismo e cinetica dei residui

### 2.1. Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)

Occorre fornire un riassunto dei dati farmacocinetici con riferimento incrociato agli studi farmacocinetici nelle specie di destinazione di cui alla parte 4. Non è necessario presentare il rapporto di studio nella sua interezza.

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

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

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

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

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

### 2.2. Deplezione dei residui

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

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

## 3. Metodo di analisi dei residui

È necessario descrivere in dettaglio il/i metodo/i analitico/i utilizzato/i nello/gli studio/i di deplezione dei residui e della sua/loro convalida.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

- specificità,
- accuratezza,
- precisione,
- limite di rilevazione,
- limite di quantificazione,
- fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio,
- sensibilità alle interferenze,
- stabilità dei residui riscontrati.

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

Il metodo di analisi dev'essere presentato in un formato riconosciuto a livello internazionale.

## Capo II

### *Presentazione delle informazioni e dei documenti*

#### **1. Identificazione del prodotto**

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

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

Il dossier di prova dei residui deve includere:

- un indice di tutti gli studi inclusi nel dossier,
- una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati conosciuti dal richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno,
- una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio,
- una spiegazione in caso di inclusione di un altro tipo di studio,
- un esposto del contributo che eventuali studi precedenti a quelli realizzati conformemente alle buone prassi di laboratorio può apportare alla valutazione globale dei rischi,
- una proposta di tempo d'attesa.

Ogni relazione di studio deve includere:

- una copia del piano di studi (protocollo),
- una dichiarazione di conformità alle buone prassi di laboratorio, se del caso,
- una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e del materiale utilizzato,
- una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente particolareggiata da consentire la valutazione critica dei risultati, indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore,
- una valutazione statistica dei risultati, se del caso,
- una discussione dei risultati,
- una discussione obiettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte relative ai tempi d'attesa necessari per garantire che gli alimenti provenienti da animali trattati non contengano residui che potrebbero rappresentare un pericolo per i consumatori.

#### PARTE 4

### **Prove precliniche e cliniche**

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

## Capo I

### *Requisiti preclinici*

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

#### A. FARMACOLOGIA

##### **A.1. Farmacodinamica**

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

Anzitutto occorre descrivere in modo adeguato il meccanismo d'azione e gli effetti farmacologici che sono alla base delle applicazioni pratiche raccomandate. I risultati devono essere espressi sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, o altre), e, possibilmente, in confronto con sostanze ad attività ben nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

In secondo luogo occorre fornire una valutazione farmacologica globale della sostanza attiva, con particolare riferimento alla possibilità di effetti farmacologici secondari. In genere occorre studiare gli effetti sulle principali funzioni organiche.

Occorre esaminare qualsiasi effetto delle altre caratteristiche del prodotto (ad esempio, via di somministrazione o formulazione) sull'attività farmacologica della sostanza attiva.

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

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

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

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

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

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

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

#### A.3. *Farmacocinetica*

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

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

- i) farmacocinetica descrittiva che consente la determinazione dei parametri di base;
- ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici nel tempo;
- iii) se del caso, raffronto della cinetica tra specie diverse di destinazione e ricerca di eventuali differenze di specie che hanno un'incidenza sull'innocuità e sull'efficacia del medicinale veterinario.

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

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

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

Si procede alla valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza:

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

## B. TOLLERANZA NELLE SPECIE ANIMALI DI DESTINAZIONE

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

### Capo II

#### *Requisiti clinici*

##### 1. Principi generali

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

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

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

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

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

- 1) della resa della produzione animale;
- 2) della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);
- 3) del rendimento nutritivo e della crescita delle specie animali di destinazione;
- 4) dello stato di salute generale della specie animale di destinazione.

##### 2. Esecuzione delle prove cliniche

Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere realizzate conformemente a un protocollo di prova particolareggiato.

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

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

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

### Capo III

#### *Informazioni e documenti*

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

##### 1. Risultati delle prove precliniche

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

- a) delle prove attestanti le azioni farmacologiche;

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

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

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

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

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

## 2. Risultati delle prove cliniche

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

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

- a) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;
- b) luogo e data del trattamento; nome e indirizzo del proprietario degli animali;
- c) informazioni sul protocollo di prova clinica, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e il metodo cieco, informazioni quali via e ritmo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- d) modi di gestione e di alimentazione degli animali, con indicazione della composizione dei mangimi e della natura e della quantità di eventuali additivi alimentari;
- e) anamnesi quanto più completa possibile, compresi insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;
- f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;
- g) segni clinici, possibilmente secondo criteri convenzionali;
- h) identificazione precisa della formulazione del medicinale veterinario utilizzato nella prova clinica e dei risultati delle prove fisiche e chimiche del/i lotto/i interessato/i;
- i) posologia del medicinale veterinario, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione ecc.);
- j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;
- k) tutte le precisazioni sugli altri medicinali veterinari somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;
- l) tutti i risultati delle prove cliniche, compresa una descrizione completa dei risultati in base ai criteri e ai parametri di efficienza specificati nel protocollo di prova clinica e i risultati delle analisi statistiche, se del caso;
- m) tutte le informazioni relative agli eventi imprevisti constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa-effetto;
- n) se del caso, incidenza sulla resa utile degli animali;



- o) incidenza sulla qualità degli alimenti ricavati da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali veterinari destinati ad incrementare la produzione;
- p) conclusione sull'innocuità e l'efficacia in ogni caso individuale o sintesi, in termini di frequenza o di altre variabili adeguate, in caso di trattamento di massa specifica.

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

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

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

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

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

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

## TITOLO II

### ***Requisiti per i medicinali veterinari ad azione immunologica***

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

## PARTE I

### **Sintesi del fascicolo**

#### A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

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

Occorre includere nel dossier le informazioni riguardo ai diluenti necessari alla preparazione del vaccino finale. Un medicinale veterinario ad azione immunologica è considerato come un prodotto unico, anche se più diluenti sono necessari per produrre preparazioni diverse del prodotto finale, la cui somministrazione può avvenire secondo vie o metodi diversi.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito e fabbricante (fabbricanti) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione e di controllo ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli presentati a supporto della domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

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

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

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

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

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

#### C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

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

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

I riassunti dettagliati e critici devono essere firmati e datati e accompagnati da informazioni sui titoli, sulla formazione e sull'esperienza professionale dell'autore. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'autore ed il richiedente.

### PARTE 2

#### **Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche (qualità)**

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

Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento di carattere chimico e biologico della Farmacopea europea. Le preparazioni e i materiali di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

#### A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

##### 1. **Composizione qualitativa**

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

- della/e sostanza/e attiva/e,
- dei componenti degli adiuvanti,

- dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsionanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i composti marcanti ecc.,
- dei costituenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

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

## 2. Terminologia usuale

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

- per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, obbligatoria per le sostanze di questo tipo, con riferimento alla farmacopea in questione;
- per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE.

## 3. Composizione quantitativa

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

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

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

## 4. Sviluppo del prodotto

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

### B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi la fabbricazione dell'antigene e i processi di purificazione), che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e di riconoscere gli eventuali effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbiologica; sono necessarie una convalida delle tappe principali del processo di fabbricazione, nonché una convalida dell'intero processo di fabbricazione, accompagnate dai risultati ottenuti su 3 lotti consecutivi prodotti utilizzando il metodo descritto,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità per ogni lotto di prodotto finito,
- un'indicazione di tutte le sostanze utilizzate nelle varie tappe, incluse quelle che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione,
- informazioni sulla miscelazione, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate,

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

### C. PRODUZIONE E CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura consistenti in vari componenti utilizzati per la produzione della sostanza attiva sono considerati come un'unica materia prima. Peraltro è necessario presentare la composizione qualitativa e quantitativa di qualsiasi mezzo di coltura qualora le autorità ritengano che tali informazioni siano pertinenti per determinare la qualità del prodotto finito e gli eventuali rischi che potrebbero derivarne. Qualora vengano utilizzati materiali di origine animale per la preparazione di tali mezzi di coltura, occorre includere la specie animale e il tessuto utilizzati.

Il dossier comprende tutte le specifiche, le informazioni sulle prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materie prime e i risultati ottenuti su un lotto per la totalità dei componenti utilizzati ed è presentato conformemente alle disposizioni elencate in appresso.

#### 1. **Materie prime descritte nelle farmacopee**

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

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

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

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

Le prove correnti da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano ai requisiti di qualità di tale farmacopea.

Qualora una specificazione o altri requisiti contenuti in una monografia della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La presunta insufficienza verrà comunicata alle autorità responsabili della farmacopea in questione.

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

Ove vengano utilizzate materie prime di origine animale, essi devono soddisfare le disposizioni delle monografie interessate, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea. Le prove effettuate devono essere adeguate alla materia prima.

Spetta al richiedente fornire una documentazione attestante che le materie prime e la fabbricazione del medicinale veterinario rispettano le prescrizioni dei «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario», come pure le prescrizioni della relativa monografia della Farmacopea europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea europea rilasciato dalla direzione europea per la qualità dei medicinali.

#### 2. **Materie prime non descritte in una farmacopea**

##### 2.1. *Materie prime di origine biologica*

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia.

La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze (*seed lot*) o su determinate semenze di cellule (*cell seeds*). Per la produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica consistenti in sieri, devono essere indicati l'origine, lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e devono essere utilizzati materiali sorgente provenienti da banche di semenza definite.

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

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

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

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

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

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

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

Occorre fornire una documentazione intesa a comprovare che le semenze, le semenze di cellule, i lotti di siero e altre materie originarie da specie animali che rivestono un ruolo nella trasmissione delle TSE sono conformi ai «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario» come pure alla relativa monografia della Farmacopea europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea europea rilasciato dalla direzione europea per la qualità dei medicinali.

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

## 2.2. Materie prime di origine non biologica

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

- la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici,
- la descrizione della materia prima, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea,
- la funzione della materia prima,
- i metodi di identificazione,
- le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

## D. CONTROLLI DURANTE IL PROCESSO DI FABBRICAZIONE

- 1) Il dossier comprende informazioni relative ai controlli effettuati sui prodotti intermedi al fine di verificare la coerenza del processo di fabbricazione e il prodotto finale.
- 2) Nel caso di vaccini inattivati o detossificati, l'inattivazione o la detossificazione deve essere controllata nel corso della fabbricazione di ogni lotto subito dopo, per quanto possibile, il processo di inattivazione o di detossificazione e, se del caso, dopo neutralizzazione, ma prima della tappa successiva di fabbricazione.

## E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Per tutte le prove occorre fornire una descrizione dettagliata delle tecniche di analisi del prodotto finito per consentire una valutazione della qualità.

Il dossier comprende informazioni circa i controlli del prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, nella farmacopea di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Devono essere indicati i limiti di rilascio.

Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento di carattere chimico e biologico della Farmacopea europea. Le preparazioni e i materiali di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

### **1. Caratteristiche generali del prodotto finito**

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

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

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

### **3. Titolo o efficacia del lotto**

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

### **4. Identificazione e dosaggio degli adiuvanti**

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura dell'adiuvante e dei suoi componenti.

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

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

Sono obbligatorie una prova per verificare il limite massimo e minimo per gli agenti conservanti e una prova per verificare il massimo per qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di provocare una reazione sfavorevole.

### **6. Prove di innocuità**

Indipendentemente dai risultati delle prove presentati conformemente alla parte 3 del presente titolo (prove di innocuità), occorre fornire informazioni sulle prove di innocuità dei lotti. Tali prove consistono, di preferenza, in studi di sovradosaggio effettuati in almeno una delle specie di destinazione più sensibili e con almeno una via di somministrazione raccomandata che comporta il rischio più elevato. Ove un numero sufficiente di lotti consecutivi di fabbricazione siano stati prodotti e riscontrati conformi alla prova, non è necessario, per il benessere dell'animale, applicare la prova abituale di innocuità.

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

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

### **8. Umidità residua**

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

### **9. Inattivazione**

Per i vaccini inattivati occorre effettuare una prova sul prodotto finale nel recipiente finale per comprovare l'inattivazione, a meno che tale prova sia stata condotta in una delle ultime fasi della fabbricazione.

### **F. OMOGENEITÀ DEI LOTTI**

Per verificare che la qualità del prodotto è omogenea per tutti i lotti e dimostrare la conformità alle specifiche, occorre fornire un protocollo completo di tre lotti consecutivi con l'indicazione dei risultati di tutte le prove eseguite durante la fabbricazione e sul prodotto finito.

#### G. PROVE DI STABILITÀ

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

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

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

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

Qualora un prodotto finito debba essere ricostituito prima della somministrazione o venga somministrato in acqua da bere, occorre fornire particolari circa la durata di validità proposta per il prodotto ricostituito conformemente a quanto raccomandato. Occorre presentare dati giustificativi del periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito.

I dati di stabilità ottenuti da prodotti combinati possono essere utilizzati come dati preliminari per prodotti derivati contenenti uno o più degli stessi componenti.

Occorre giustificare il periodo di validità proposto.

Occorre dimostrare l'efficacia di qualsiasi sistema di conservante.

Può essere sufficiente presentare informazioni sull'efficacia dei conservanti in altri medicinali veterinari ad azione immunologica simili prodotti dallo stesso fabbricante.

#### H. ALTRE INFORMAZIONI

Nel dossier possono essere incluse informazioni riguardanti la qualità del medicinale veterinario ad azione immunologica non contemplate dalle sezioni precedenti.

### PARTE 3

#### **Prove di innocuità**

##### A. INTRODUZIONE E PRESCRIZIONI GENERALI

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

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

Le prove di innocuità devono essere effettuate sulle specie di destinazione. La dose da utilizzare dev'essere la quantità di prodotto raccomandato per l'utilizzazione, mentre il lotto utilizzato per le prove di innocuità viene prelevato da un lotto o da lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 della domanda.

Qualora un medicinale veterinario ad azione immunologica contenga organismi viventi, la dose da utilizzare nelle prove di laboratorio di cui alle sezioni B.1 e B.2 dev'essere la quantità del prodotto contenente il titolo massimo. Se del caso, la concentrazione dell'antigene può essere adeguata in modo da ottenere la dose richiesta. Per i vaccini inattivati la dose da utilizzare è la quantità raccomandata per l'utilizzazione contenente il massimo tenore di antigeni, salvo motivazione contraria.

La documentazione relativa all'innocuità va utilizzata per la valutazione dei rischi potenziali che potrebbero derivare dall'esposizione degli esseri viventi al medicinale veterinario, ad esempio durante la somministrazione all'animale.

**B. PROVE DI LABORATORIO****1. Sicurezza della somministrazione di una dose unica**

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

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

Questo studio può far parte dello studio sulle dosi ripetute di cui al punto 3 oppure tralasciato se i risultati dello studio sul sovradosaggio non hanno fatto registrare segni di reazioni sistemiche o locali.

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

Soltanto i medicinali veterinari ad azione immunologica richiedono una prova sul sovradosaggio.

Un sovradosaggio del medicinale veterinario ad azione immunologica viene somministrato per ogni via di somministrazione raccomandata agli animali delle categorie più sensibili della specie di destinazione, a meno che non venga motivata la selezione della via più sensibile di altre simili. In caso di medicinali veterinari ad azione immunologica somministrati per iniezione, la dose e la/e via/e di somministrazione viene scelta per tener conto del volume massimo che può essere somministrato per ogni iniezione. Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni dalla somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri criteri obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Se del caso, questi studi includono esami *post mortem* macroscopici e microscopici del sito di iniezione, qualora ciò non sia stato effettuato conformemente al punto 1.

**3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose**

Nel caso di medicinali veterinari ad azione immunologica da somministrare più di una volta, come parte di un modello di base di vaccinazione, occorre effettuare uno studio sulla somministrazione ripetuta di una dose in modo da individuare eventuali effetti negativi derivanti da tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie cui è destinato il farmaco (ad esempio, determinate razze, gruppi di età), mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

**4. Esame della funzione riproduttiva**

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

Questi studi possono formare parte degli studi sull'innocuità di cui ai punti 1, 2, 3 o degli studi sul terreno di cui alla sezione C.

**5. Esame delle funzioni immunologiche**

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

**6. Requisiti speciali per i vaccini vivi****6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino**

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



### 6.2. *Diffusione all'interno dell'animale vaccinato*

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni nasali o altre al fine di individuare la presenza dell'organismo (se del caso). Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo e, in particolare, nei siti più propizi alla sua riproduzione. Nel caso di vaccini vivi per zoonosi ai sensi della direttiva 2003/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(14)</sup> da utilizzare per animali che producono alimenti, tali studi devono tenere in particolare conto della persistenza dell'organismo sul sito di iniezione.

### 6.3. *Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati*

La tendenza alla virulenza può essere esaminata con la semenza di partenza. Se quest'ultima non è disponibile in quantità sufficiente, occorre analizzare la semenza, al passaggio più basso, utilizzata per la produzione. Il ricorso a un altro passaggio dev'essere giustificato. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando la via di somministrazione più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati vari passaggi consecutivi in 5 gruppi di animali appartenenti alla specie di destinazione a meno che sia giustificato effettuare più passaggi o che l'organismo sparisca più presto dagli animali sottoposti a prova. Ove l'organismo non sia in grado di replicare adeguatamente, occorre effettuare nella specie di destinazione quanti più passaggi possibile.

### 6.4. *Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino*

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

### 6.5. *Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici*

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

## 7. **Sicurezza dell'utilizzatore**

Questa sezione comprende una discussione degli effetti rilevati nelle sezioni precedenti e li mette in relazione con il tipo e l'ampiezza dell'esposizione umana al prodotto, al fine di elaborare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione dei rischi.

## 8. **Studio dei residui**

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Peraltro, qualora nella fabbricazione del medicinale veterinario ad azione immunologica vengano utilizzati coadiuvanti e/o conservanti, occorre tener conto della possibilità che eventuali residui restino negli alimenti. Se del caso, occorre esaminare gli effetti di tali residui.

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

## 9. **Interazione**

Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali veterinari ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare l'innocuità dell'associazione e descrivere eventuali interazioni conosciute con medicinali veterinari.

## C. STUDI IN CAMPO

Salvo giustificazione, i risultati di studi di laboratorio devono essere completati da dati ricavati da studi in campo, utilizzando lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Negli stessi studi in campo occorre studiare tanto l'innocuità quanto l'efficacia.

## D. VALUTAZIONE DEL RISCHIO AMBIENTALE

Obiettivo della valutazione del rischio ambientale è quello di esaminare gli effetti dannosi che l'impiego del prodotto può provocare sull'ambiente e di scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

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

- delle specie animali di destinazione e delle modalità di impiego proposte,
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali,

<sup>(14)</sup> GUL 325 del 12.12.2003, pag. 31.

- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti,
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

In caso di agenti immunologici del vaccino vivo che potrebbero essere zoonotici, è necessario valutare il rischio per gli esseri umani.

Se le conclusioni della prima fase indicano la possibilità di un'esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase e valutare il/i rischio/i potenziale/i che il medicinale veterinario può comportare per l'ambiente. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).

#### E. VALUTAZIONE RICHIESTA PER I MEDICINALI VETERINARI CHE CONTENGONO O CONSISTONO IN ORGANISMI GENETICAMENTE MODIFICATI

Nel caso di medicinali veterinari che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati, la domanda dev'essere inoltre accompagnata dai documenti di cui all'articolo 2 e alla parte C della direttiva 2001/18/CE.

### PARTE 4

## Prove di efficacia

### Capo I

#### 1. Principi generali

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

#### 2. Esecuzione delle prove

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

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

Salvo giustificazione contraria, le prove sul terreno devono essere effettuate conformemente ai principi fissati della buona pratica clinica.

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

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

### Capo II

#### A. REQUISITI GENERALI

1. La scelta degli antigeni o agenti immunologici del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizootologici.
2. Le prove di efficacia effettuate in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali di controllo non trattati, a meno che ciò non sia giustificato per il benessere degli animali e per il fatto che l'efficacia può essere dimostrata altrimenti.

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

Tutti i procedimenti di prova devono essere descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti. L'investigatore deve dimostrare la validità di tutte le tecniche interessate.

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

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie cui è destinato il farmaco per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino (se del caso). Salvo giustificazione, l'inizio e la durata dell'immunità devono essere stabilite e supportate da dati sperimentali.
4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.
5. Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescante o sinergico del medicinale veterinario ad azione immunologica o il suo contributo all'efficacia del sistema.
6. La dose impiegata deve corrispondere alla quantità di prodotto raccomandata nelle modalità di utilizzazione e il lotto utilizzato per le prove di efficacia dev'essere prelevato da uno o più lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 della domanda.
7. Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare l'efficacia dell'associazione e descrivere qualsiasi altra interazione conosciuta con altri medicinali veterinari. Un'utilizzazione concomitante o simultanea può essere autorizzata purché sia supportata da studi adeguati.
8. Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.
9. Per i vaccini destinati a consentire di distinguere gli animali vaccinati dagli animali infettati (vaccini marcatori) e per i quali le dichiarazioni di efficacia si basano su prove diagnostiche in vitro, occorre fornire dati sufficienti su tali prove per consentire un'adeguata valutazione della presunta natura connessa alla proprietà dei marcatori.

#### B. PROVE DI LABORATORIO

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante «challenge» in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale cui è destinato il farmaco alle condizioni d'impiego raccomandate. Nei limiti del possibile le condizioni nelle quali il «challenge» è realizzato devono riprodurre le condizioni d'infezione naturali. Occorre fornire precisazioni circa il ceppo del «challenge» e la sua pertinenza.

Salvo giustificazione, per i vaccini vivi occorre utilizzare lotti con il minimo titolo o efficacia. Per gli altri prodotti occorre utilizzare, salvo giustificazione, lotti con il minimo contenuto attivo.

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

#### C. SPERIMENTAZIONI IN CAMPO

1. Salvo giustificazione, i risultati delle prove di laboratorio devono essere completati con dati di studi in campo, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nello stesso studio in campo occorre esaminare tanto l'innocuità quanto l'efficacia.
2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

### PARTE 5

#### Informazioni e documenti

##### A. INTRODUZIONE

Il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 3 e 4, nonché un sommario e citazioni bibliografiche dettagliate. Tale sommario deve contenere una discussione obiettiva di tutti i risultati ottenuti e condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Occorre indicare e discutere qualsiasi omissione di prove.

## B. STUDI DI LABORATORIO

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

- 1) un sommario;
- 2) il nome dell'organismo che ha effettuato le prove;
- 3) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie o della razza degli animali; della loro categoria, origine, identità e del loro numero, delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate (precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici e/o da anticorpi specifici e indicando il tipo e la quantità degli eventuali additivi contenuti nell'alimentazione); della posologia, della via e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati e della relativa motivazione;
- 4) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- 5) in caso di animali trattati e ove necessario, indicare se hanno ricevuto il prodotto di prova oppure un altro prodotto autorizzato nella Comunità;
- 6) tutte le osservazioni collettive e individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard); i valori dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, microfotografie ecc.;
- 7) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;
- 8) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;
- 9) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- 10) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;
- 11) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi dal prodotto in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso della prova;
- 12) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

## C. STUDI IN CAMPO

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

- 1) un sommario;
- 2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;
- 3) luogo e data di somministrazione, codice di identità che può essere correlato al nome e all'indirizzo del proprietario del/degli animale/i;
- 4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;
- 5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- 6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- 7) una breve descrizione delle condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;
- 8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sulla resa utile e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;
- 9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il prodotto; devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;

- 10) incidenza sulla resa utile degli animali;
- 11) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;
- 12) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;
- 13) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;
- 14) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi dal prodotto in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;
- 15) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

#### PARTE 6

### Riferimenti bibliografici

I riferimenti bibliografici citati nel riassunto di cui alla parte 1 devono essere oggetto di un elenco dettagliato; devono essere fornite copie.

#### TITOLO III

### *Requisiti per domande specifiche di autorizzazione all'immissione in commercio*

#### 1. **Medicinali veterinari generici**

Le domande basate sull'articolo 13 (medicinali veterinari generici) contengono i dati di cui alle parti 1 e 2 del titolo I del presente allegato, una valutazione dei rischi per l'ambiente e dati attestanti che il medicinale ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale veterinario di riferimento, nonché dati comprovanti la bioequivalenza con il medicinale di riferimento. Se il medicinale veterinario di riferimento è un medicinale biologico, occorre rispettare le condizioni di documentazione di cui alla sezione 2 per medicinali veterinari biologici simili.

Per i medicinali veterinari generici i riassunti dettagliati e critici relativi all'innocuità e all'efficacia devono concentrarsi in particolare sui seguenti elementi:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile,
- un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze,
- una valutazione degli studi di bioequivalenza o una giustificazione dei motivi per i quali gli studi non sono stati effettuati conformemente agli orientamenti/linee guida fissati,
- eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente; tali dati includono la prova che non vi è una modifica delle proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche della parte terapeuticamente attiva e/o della tossicità, che potrebbe influenzare il profilo innocuità/efficacia.

Ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicata e/o da studi complementari.

Per i medicinali veterinari generici destinati ad essere somministrati per via intramuscolare, subcutanea o transdermica, occorre fornire i seguenti dati supplementari:

- la prova che l'equivalenza o meno della deplezione dei residui a partire dal sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla deplezione dei residui,
- la prova della tolleranza presso l'animale destinatario sul sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla tolleranza degli animali di destinazione.

#### 2. **Medicinali veterinari di origine biologica simili**

Conformemente all'articolo 13, paragrafo 4, ove un medicinale veterinario di origine biologica simile a un medicinale veterinario di origine biologica di riferimento non soddisfa le condizioni figuranti nella definizione del medicinale generico, le informazioni da fornire non devono limitarsi alle parti 1 e 2 (dati farmaceutici, chimici e biologici), completati da dati relativi alla bioequivalenza e alla biodisponibilità. In questo caso, occorre fornire dati supplementari, in particolare circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto.

- Il tipo e la quantità di dati supplementari (tossicologici, altri dati sull'innocuità e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.
- A motivo della diversità dei medicinali veterinari di origine biologica, l'autorità competente determina gli studi necessari previsti nelle parti 3 e 4, tenendo conto del carattere specifico di ognuno dei medicinali veterinari di origine biologica.

I principi generali da applicare saranno trattati in orientamenti/linee guida da adottare da parte dell'Agenzia, tenendo conto delle caratteristiche del medicinale veterinario di origine biologica interessato. Se il medicinale veterinario di origine biologica di riferimento ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

### 3. Medicinali di impiego veterinario ben noto

Per i medicinali veterinari la/e cui sostanza/e attiva/e ha/hanno avuto un «impiego veterinario ben noto» ai sensi dell'articolo 13 bis e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta le parti 1 e 2 descritte nel titolo I del presente allegato.

Per le parti 3 e 4 una bibliografia scientifica particolareggiata deve coprire tutti gli aspetti dell'innocuità e dell'efficacia.

Per dimostrare l'impiego veterinario ben noto, devono essere applicate le regole specifiche di cui sotto.

- 3.1. I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale veterinario sono d'impiego veterinario ben noto sono:
  - a) l'arco di tempo durante il quale una sostanza attiva è stata utilizzata;
  - b) gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza attiva;
  - c) il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza attiva (in base alla letteratura scientifica pubblicata);
  - d) la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego ben noto di sostanze diverse. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego veterinario ben noto è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale veterinario.

- 3.2. La documentazione presentata dal richiedente deve riguardare tutti gli aspetti della valutazione dell'innocuità e/o dell'efficacia del prodotto per l'indicazione proposta sulla specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte. Essa deve comprendere o far riferimento a uno studio bibliografico adeguato, tenendo conto degli studi di pre e post-immissione in commercio e a una letteratura scientifica pubblicata relativa all'esperienza sotto forma di studi epidemiologici e, in particolare, di studi epidemiologici comparativi. Viene presentata tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego veterinario ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici ecc.) e non solo a dati relativi ai test e alle sperimentazioni possano costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se una domanda spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.
- 3.3. Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile sotto il profilo della sicurezza e/o dell'efficacia nonostante l'assenza di alcuni studi.
- 3.4. I riepiloghi dettagliati e critici relativi alla sicurezza e all'efficacia devono spiegare la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende mettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.
- 3.5. L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti le attribuiscono particolare importanza.

#### 4. **Medicinali veterinari ad associazione**

Per le domande basate sull'articolo 13 *ter*, occorre presentare, per i medicinali veterinari ad associazione, un dossier comprendente le parti 1, 2, 3 e 4. Non è necessario fornire studi sull'innocuità e sull'efficacia di ogni sostanza attiva. È possibile peraltro includere informazioni sulle sostanze individuali nella domanda relativa a un'associazione fissa. La fornitura dei dati per ogni sostanza attiva, insieme agli studi richiesti sull'innocuità per l'utilizzatore, gli studi di deplezione dei residui e gli studi clinici sull'associazione fissa possono essere considerati un'idonea giustificazione dell'omissione di dati sull'associazione, in considerazione del benessere dell'animale e dell'inutile sperimentazione sugli animali, a meno che si sospetti che vi sia un'interazione atta ad aumentare la tossicità. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

#### 5. **Domande con consenso informato**

Le domande basate sull'articolo 13 *quater* devono includere i dati descritti nella parte 1 del titolo I del presente allegato a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario originale abbia acconsentito a che il richiedente faccia riferimento al contenuto delle parti 2, 3 e 4 del dossier del medicinale in questione. In questo caso non è necessario fornire riassunti dettagliati e critici sulla qualità, sull'innocuità e sull'efficacia.

#### 6. **Documentazione per domande in circostanze eccezionali**

Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa fatti salvi alcuni obblighi specifici che esigono dal richiedente di introdurre procedure specifiche, in particolare riguardo all'innocuità e all'efficacia del medicinale veterinario ove, come disposto dall'articolo 26, paragrafo 3, della presente direttiva, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'efficacia e sull'innocuità nelle normali condizioni di impiego.

L'identificazione dei requisiti essenziali per tutte le domande menzionate in questa sezione deve formare oggetto di orientamenti/linee guida da adottare da parte dell'Agenzia.

#### 7. **Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio**

Le domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio sono domande nelle quali la/e parte/i 3 e/o 4 del dossier si riferiscono a studi sull'innocuità e sull'efficacia effettuati dal richiedente, come pure a riferimenti bibliografici. La composizione di tutti gli altri moduli è conforme alle indicazioni della parte I del titolo I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

### TITOLO IV

#### **Requisiti per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari particolari**

Questa parte presenta i requisiti specifici di medicinali veterinari identificati in base alla natura delle sostanze attive contenute.

##### 1. **Medicinali veterinari ad azione immunologica**

###### A. MASTER FILE DELL'ANTIGENE DEL VACCINO (VACCINE ANTIGEN MASTER FILE)

Per medicinali veterinari ad azione immunologica particolari e in deroga alle disposizioni del titolo II, parte 2, sezione C, sulle sostanze attive, è introdotto il concetto di «Vaccine Antigen Master File».

Ai fini del presente allegato, per «Vaccine Antigen Master File» si intende una parte autonoma del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino, che contiene tutte le relative informazioni sulla qualità di ciascuna delle sostanze attive che compongono tale medicinale veterinario. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Orientamenti/linee guida scientifici circa la presentazione e la valutazione di un «Vaccine Antigen Master File» saranno adottati dall'Agenzia. La procedura di presentazione e di valutazione di un «Vaccine Antigen Master File» dovrà attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», volume 6B, guida ad uso dei richiedenti.

###### B. DOSSIER MULTICEPPO

Per alcuni medicinali veterinari ad azione immunologica (afta epizootica, influenza aviaria e febbre catarrale degli ovini) e in deroga alle disposizioni del titolo II, parte 2, sezione C, sulle sostanze attive, è introdotto il concetto di dossier multiceppo.

Per dossier multiceppo si intende un unico dossier contenente i dati pertinenti necessari ad una valutazione scientifica unica e approfondita delle varie opzioni per quanto riguarda ceppi/associazione di ceppi, al fine di consentire l'autorizzazione di vaccini contro virus variabili a livello antigenico.

Orientamenti scientifici circa la presentazione e la valutazione di un dossier multiceppo saranno adottati dall'Agenzia. La procedura di presentazione e di valutazione di un dossier multiceppo dovrà attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», volume 6B, guida ad uso dei richiedenti.

## 2. Medicinali veterinari omeopatici

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione del titolo I, parti 2 e 3, ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 1, paragrafo 8.

### PARTE 2

Le disposizioni della parte 2 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 18 nella registrazione semplificata di medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 17, paragrafo 1, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 19, paragrafo 1, con le seguenti modifiche.

#### a) Terminologia

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è conforme al titolo latino della Farmacopea europea o, in sua assenza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascuno Stato membro.

#### b) Controllo delle materie prime

Le informazioni e i documenti sulle materie prime — cioè su tutto ciò che viene utilizzato, compresi i materiali sussidiari e intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito — allegati alla domanda devono essere integrati da dati complementari sul materiale omeopatico di partenza.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto omeopatico finito. Ove sia presente un componente tossico, occorre controllarlo, se possibile, nella diluizione finale. Peraltro, qualora ciò non fosse possibile a motivo dell'elevata diluizione, il componente tossico va in genere controllato in una fase anteriore. Devono essere esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenuti nella pertinente monografia della Farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

#### c) Controlli del medicinale finito

I requisiti generali di qualità si applicano ai medicinali veterinari omeopatici finiti. Qualsiasi eccezione dev'essere debitamente giustificata dal richiedente.

Devono essere identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

#### d) Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del prodotto finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/dinamizzazione da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

### PARTE 3

Le disposizioni della parte 3 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 17, paragrafo 1, della presente direttiva con la specifica seguente, fatte salve le disposizioni del regolamento (CEE) n. 2377/90 per le sostanze incluse nei materiali di partenza omeopatici destinati ad essere somministrati a specie animali produttrici di alimenti.

Ogni informazione mancante va giustificata: ad esempio, occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.



## ALLEGATO III

**ELENCO DEGLI OBBLIGHI DI CUI ALL'ARTICOLO 136, PARAGRAFO 1**

- 1) l'obbligo, per il richiedente, di fornire informazioni e una documentazione esatte ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 4;
- 2) l'obbligo di fornire, in una domanda presentata ai sensi dell'articolo 62, i dati di cui al paragrafo 2, lettera b), di detto articolo;
- 3) l'obbligo di rispettare le condizioni di cui agli articoli 23 e 25;
- 4) l'obbligo di rispettare le condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di cui all'articolo 36, paragrafo 1;
- 5) l'obbligo di introdurre nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio tutte le variazioni necessarie per tener conto del progresso tecnico e scientifico e perché il medicinale veterinario possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 3;
- 6) l'obbligo di mantenere aggiornati il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e l'etichettatura in linea con le conoscenze scientifiche più recenti, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 4;
- 7) l'obbligo di registrare nella banca dati dei medicinali le date di immissione in commercio dei suoi medicinali veterinari autorizzati nonché informazioni sulla disponibilità di ciascun medicinale veterinario in ciascuno Stato membro interessato e, se del caso, le date di eventuali sospensioni o revoche delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, nonché i dati relativi al volume delle vendite del medicinale, come previsto, rispettivamente, dall'articolo 58, paragrafi 6 e 11;
- 8) l'obbligo di presentare, entro il termine fissato, su richiesta di un'autorità competente o dell'Agenzia, dati che dimostrino che il rapporto beneficio/rischio rimane favorevole, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 9;
- 9) l'obbligo di comunicare ogni nuovo dato che possa implicare una variazione nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di notificare divieti o restrizioni imposti dalle autorità competenti dei paesi nei quali il medicinale veterinario è immesso in commercio o informazioni che possano influenzare la valutazione dei rischi e dei benefici del medicinale, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 10;
- 10) l'obbligo di immettere in commercio il medicinale veterinario rispettando il contenuto del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo quali figurano nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 11) l'obbligo di registrare e segnalare sospetti eventi avversi per i loro medicinali veterinari ai sensi dell'articolo 76, paragrafo 2;
- 12) l'obbligo di raccogliere dati specifici di farmacovigilanza supplementari ai dati di cui all'articolo 73, paragrafo 2, e di effettuare studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 76, paragrafo 3;
- 13) l'obbligo di garantire che le informazioni relative a questioni di farmacovigilanza siano presentate al pubblico in maniera obiettiva e non fuorviante e di notificarle all'Agenzia, come previsto dall'articolo 77, paragrafo 11;
- 14) l'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza che consenta di assolvere i relativi compiti, in particolare la gestione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza ai sensi dell'articolo 77;
- 15) l'obbligo di presentare, su richiesta dell'Agenzia, una copia del/i fascicolo/i di riferimento del sistema di farmacovigilanza, come previsto dall'articolo 79, paragrafo 6;
- 16) l'obbligo di effettuare il processo di gestione dei segnali e di registrare i risultati e gli esiti di tale processo ai sensi dell'articolo 81, paragrafi 1 e 2;
- 17) l'obbligo di fornire all'Agenzia tutte le informazioni disponibili relative al deferimento nell'interesse dell'Unione di cui all'articolo 82, paragrafo 3.

## ALLEGATO IV

## TAVOLA DI CONCORDANZA

Direttiva 2001/82/CE	Presente regolamento
<i>Articolo 1</i>	<i>Articolo 4</i>
Articolo 2, paragrafo 1	Articolo 2, paragrafo 1
Articolo 2, paragrafo 2	<i>Articolo 3</i>
Articolo 2, paragrafo 3	Articolo 2, paragrafi 2, 3 e 4
<i>Articolo 3</i>	Articolo 2, paragrafo 4
Articolo 4, paragrafo 2	Articolo 5, paragrafo 6
<i>Articolo 5</i>	<i>Articolo 5</i>
Articolo 5, paragrafo 1 seconda frase	Articolo 38, paragrafo 3
Articolo 5, paragrafo 2	Articolo 58, paragrafo 1
Articolo 6, paragrafi 1 e 2	Articolo 8, paragrafo 3
Articolo 6, paragrafo 3	Articolo 8, paragrafo 4
<i>Articolo 7</i>	<i>Articolo 116</i>
<i>Articolo 8</i>	<i>Articolo 116</i>
Articolo 8 terza frase	
Articolo 9	<i>Articolo 9</i>
<i>Articolo 10</i>	<i>Articolo 112</i>
<i>Articolo 11</i>	Articoli 113, 114 e 115
Articolo 12	<i>Articolo 8</i>
Articolo 13, paragrafo 1	<i>Articolo 18</i>
Articolo 13, paragrafo 2	Articolo 4, paragrafi 8 e 9
Articolo 13, paragrafo 3 e 4	<i>Articolo 19</i>
Articolo 13, paragrafo 5	Articoli 38, 39 e 40
Articolo 13, paragrafo 6	<i>Articolo 41</i>
<i>Articolo 13 bis</i>	<i>Articolo 22</i>
<i>Articolo 13 ter</i>	<i>Articolo 20</i>
<i>Articolo 13 quater</i>	<i>Articolo 21</i>

Direttiva 2001/82/CE	Presente regolamento
Articolo 14	Articolo 35
Articolo 16	Articolo 85
Articolo 17	Articolo 86
Articolo 18	Articolo 87
Articolo 19	Articolo 85
Articolo 20	Articolo 85
Articolo 21, paragrafo 1	Articolo 46, paragrafo 1
Articolo 21, paragrafo 2	
Articolo 22	Articolo 48
Articolo 23	Articoli 28 e 29
Articolo 24	Articolo 30
Articolo 25	Articolo 33
Articolo 26, paragrafo 3	Articoli 25 e 26
Articolo 27	Articolo 58
Articolo 27 bis	Articolo 58, paragrafo 6
Articolo 27 ter	Articolo 60
Articolo 28	Articolo 5, paragrafo 2
Articolo 30	Articolo 37
Articolo 31	Articoli 142 e 143
Articolo 32	Articoli 49 e 52
Articolo 33	Articolo 54
Articolo 35	Articolo 82
Articolo 36	Articolo 83
Articolo 37	Articolo 84
Articolo 38	Articolo 84
Articolo 39	Articolo 60
Articolo 40	Articolo 129
Articolo 44	Articolo 88
Articolo 45	Articolo 89
Articolo 46	Articolo 90

Direttiva 2001/82/CE	Presente regolamento
Articolo 47	Articolo 90
Articolo 48	Articolo 92
Articolo 49	Articolo 90
Articolo 50	Articoli 93 e 96
Articolo 50 bis	Articolo 95
Articolo 51	Articolo 89
Articolo 52	Articolo 97
Articolo 53	Articolo 97
Articolo 55	Articolo 97
Articolo 56	Articolo 97
Articolo 58	Articoli 10 e 11
Articolo 59	Articolo 12
Articolo 60	Articolo 11, paragrafo 4
Articolo 61	Articolo 14
Articolo 64	Articolo 16
Articolo 65	Articoli 99 e 100
Articolo 66	Articolo 103
Articolo 67	Articolo 34
Articolo 68	Articolo 103
Articolo 69	Articolo 108
Articolo 70	Articolo 111
Articolo 71	Articolo 110
Articolo 72	Articolo 73
Articolo 73	Articoli 73 e 74
Articolo 74	Articolo 78
Articolo 75	Articolo 77
Articolo 76	Articolo 79
Articolo 78, paragrafo 2	Articolo 130

Direttiva 2001/82/CE	Presente regolamento
<i>Articolo 80</i>	<i>Articolo 123</i>
<i>Articolo 81</i>	<i>Articolo 127</i>
<i>Articolo 82</i>	<i>Articolo 128</i>
<i>Articolo 83</i>	<i>Articoli 129 e 130</i>
<i>Articolo 84</i>	<i>Articolo 134</i>
<i>Articolo 85, paragrafi 1 e 2</i>	<i>Articolo 133</i>
<i>Articolo 85, paragrafo 3</i>	<i>Articoli 119 e 120</i>
<i>Articolo 87</i>	<i>Articolo 79, paragrafo 2</i>
<i>Articolo 88</i>	<i>Articolo 146</i>
<i>Articolo 89</i>	<i>Articolo 145</i>
<i>Articolo 90</i>	<i>Articolo 137</i>
<i>Articolo 93</i>	<i>Articolo 98</i>
<i>Articolo 95</i>	<i>Articolo 9, paragrafo 2</i>
<i>Articolo 95 bis</i>	<i>Articolo 117</i>