

QUADRO NORMATIVO ATTUALE E FUTURO: L'APPROCCIO TERAPEUTICO IN VISTA DELLA NUOVA NORMATIVA

**Dott. Silvio Zavattini, DMV
Spec. in Patologia suina.
Swine Vet Group**



MANGIME MEDICATO

«Alimento medicamentoso ottenuto da una miscela di uno o più medicinali veterinari contenuti in una premiscela medicata od in un prodotto intermedio con uno o più mangimi e destinato ad essere somministrato agli animali senza ulteriore trasformazione.»

Le premiscele medicate, pur essendo l'elemento medicamentoso da cui si ottengono sia mangimi medicati sia prodotti intermedi, sono **MEDICINALI VETERINARI** e di conseguenza, la loro produzione ed immissione in commercio viene normata dal D.L.vo 193/06 relativo ai medicinali veterinari.

La legislazione di base dei mangimi medicati:

- ❖ **D.Lgs. 3 marzo 1993, n. 90** - Attuazione della direttiva 90/167/CEE con la quale sono stabilite le condizioni di preparazione, immissione sul mercato ed utilizzazione dei mangimi medicati nella Comunità
- ❖ **D.M. 16 novembre 1993** - Attuazione della direttiva n. 90/167/CEE con la quale sono stabilite le condizioni di preparazione, immissione sul mercato ed utilizzazione dei mangimi medicati nella Comunità
- ❖ **D.M. 16 aprile 1994** - Modificazioni del decreto ministeriale 16 novembre 1993
- ❖ **Circ. ministeriale 23 gennaio 1996, n. 1** - Applicazione del DM 16.11.1993 concernente attuazione della dir. N. 90/167/CEE con la quale sono stabilite le condizioni di preparazione, immissione sul mercato ed utilizzazione dei mangimi medicati nella Comunità.

- ❖ **D.M. 19 ottobre 1999** – Attuazione della direttiva n. 90/167/CEE con la quale sono stabilite le condizioni di preparazione, immissione sul mercato ed utilizzazione dei mangimi medicati nella Comunità
- ❖ **NOTA DGSA Min. Sal. n.7333 del 20/03/2010** : chiarimenti in merito al corretto uso dei mangimi complementari medicati
- ❖ **NOTA DGSA Min Sal. N.5727 del 29/03/2011**: uso in deroga dei medicinali veterinari
- ❖ **NOTA DGSA Min. Sal. N.567 del 16/01/2012**: etichettatura di premiscele riportanti la dicitura “ non miscelare con altri medicinali veterinari”.
- ❖ **NOTA DGSA Min. Sal. N.17530 del 28/09/2012**: mangimi medicati e broda per suini.

La prescrizione veterinaria

- ✓ La consegna di mangimi medicati dalle ditte produttrici agli allevatori può avvenire solo a seguito di prescrizione veterinaria (ricetta) da parte di un veterinario abilitato alla professione.
- ✓ La ricetta deve essere compilata su un modulo conforme al modello ministeriale.
- ✓ Tale modello può essere utilizzato anche per la prescrizione di un prodotto intermedio.
- ✓ La ricetta deve essere redatta in triplice copia non ripetibile per i prodotti destinati ad animali produttori di alimenti per l'uomo.

Se si acquistano mangimi medicati occorre tener presente che:

1. la ricetta ha validità di 60 giorni; i mangimi medicati devono essere consumati nel più breve tempo possibile e comunque entro 90 giorni dalla preparazione;
2. una ricetta deve essere utilizzata per la prescrizione di un solo mangime medicato;
3. è proibito fare scorte di mangimi medicati ;
4. il quantitativo prescritto non deve superare il fabbisogno massimo di un mese;

5. è possibile la consegna frazionata del mangime medicato da parte del venditore

6. Ricetta e documento di trasporto vanno conservati per almeno **3 anni**;

Mangimi medicati : TRATTAMENTO “PREVENTIVO”

“... è consentito che un veterinario prescriva MM o PI ad un allevatore al quale **stanno per arrivare animali sotto stress** (appena svezzati, al termine di un lungo viaggio, importati, ecc.) o **malati**, per i quali è necessario un immediato trattamento **preventivo** o curativo. In questi casi sulla copia della ricetta destinata alla USL dovrà essere precisato che gli animali giungeranno nell'allevamento successivamente alla data di compilazione della ricetta.”

Circ. ministeriale 23 gennaio 1996, n.1

Profilassi e Metafilassi

E' una qualsiasi procedura di sanità pubblica il cui **scopo è prevenire**, piuttosto che curare o trattare, le malattie.

In prima analisi, le misure di profilassi sono divise in:

- *profilassi primaria* (per prevenire l'insorgere di una malattia),
- *metafilassi* (laddove la malattia è già insorta e si vuole prevenire la diffusione del patogeno).

Trattamenti “PROGRAMMATI”

CONSIGLIATO: piano di autocontrollo aziendale contenente la programmazione dei trattamenti :

- prevede la valutazione del veterinario di tutti gli aspetti propri del singolo allevamento (strutture, gestione, tipologia di allevamento, genetica, ecc.)
- fornire indicazioni certe e chiare sulle modalità di esecuzione e di registrazione del trattamento
- procedere all’aggiornamento del piano in base ai risultati del monitoraggio
- fornire trasparenza in fase di controllo ufficiale

Art. 3 D. Lgs. 90/93, comma 1

*I mangimi medicati ed i prodotti intermedi, per quanto concerne l'elemento medicamentoso, possono essere preparati **solo con una premiscela medicata autorizzata.***

Art. 3 D. Lgs. 90/93, comma 4

«In deroga al comma 1 è **consentito al veterinario** far procedere, **sotto la propria responsabilità e dietro prescrizione**, alla fabbricazione di mangimi medicati **con più di una premiscela** medicata autorizzata (o prodotto intermedio. Circ. 23/01/96) a condizione che non esista alcun agente terapeutico autorizzato specifico, sotto forma di premiscela, per la **malattia da trattare o per la specie o la categoria animale** in questione; alle condizioni previste dall'art. ..omissis... del medesimo decreto legislativo.»

La deroga è riconosciuta solo ai produttori di mangimi medicati per il commercio, mentre tale possibilità **non è ammessa per gli allevatori** che producono mangimi medicati per **autoconsumo** aziendale.

E' possibile (?) associare al massimo **4** principi attivi.

Non è possibile utilizzare le premiscele medicate direttamente in vasca di preparazione della borlanda

.....Nella prescrizione dei mangimi medicati il medico veterinario dovrà indicare sulla ricetta tempi di sospensione adeguati al rispetto dei limiti massimi di residuo definiti per i principi attivi utilizzati.

Qualora il mangime medicato sia prodotto in deroga con più di una premiscela medicata, i tempi di sospensione dovranno essere quelli massimi previsti dall'art. 3, comma 6 del D.L.vo 119/92 (ora articolo 11 del d.lgs. 193/2006) e cioè non possono essere inferiori a sette giorni per le uova e per il latte, a ventotto giorni per la carne di pollame e dei mammiferi, inclusi grasso e frattaglie, mentre per le carni di pesce non inferiore a 500 gradi/giorno.....

* **Circ. 06/02/1996**

* *Nel caso di comparsa associata di più malattie per il cui trattamento sia necessaria la contemporanea somministrazione di più principi attivi non contenuti in alcuna specifica premiscela medicata autorizzata, è consentita, sotto la responsabilità del veterinario prescrittore, l'associazione nello stesso mangime di più di una premiscela medicata autorizzata, rispettando la posologia, le indicazioni terapeutiche e ogni altra indicazione*

* Elenco delle associazioni consentite di principi attivi medicamentosi:

Sulfamidici:

- 1) Sulfamidici sistemici fra di loro (fino ad un massimo di tre);
- 2) Sulfamidici sistemici (fino ad un massimo di tre) + un sulfamidico non sistemico;
- 3) un sulfamidico non sistemico + Bacitracina;
- 4) uno o più sulfamidici sistemici (fino ad un massimo di tre) + una ciclina;
- 5) uno o più sulfamidici sistemici (fino ad un massimo di tre) + un macrolide;
- 6) Sulfachinossalina + Amprolium (nel rapporto 1:1);

Antibiotici:

Un macrolide + una ciclina

Antiparassitari:

Piperazina + Fenotiazina

*In questo caso, non trattandosi di deroga, il tempo di sospensione non può essere inferiore a quello indicato per la premiscela con il tempo di sospensione più lungo.

Le complicazioni

Circolare Min. San. 23 gennaio 1996 n. 1

*I M.M. possono essere fabbricati con una sola P.M.; tuttavia è consentita la fabbricazione dietro prescrizione di un medico veterinario, di M.M. preparati con più di una P.M. o con più di un prodotto intermedio nel limite comunque di non più di quattro principi attivi medicamentosi nello stesso M.M.

le complicazioni

Circolare Min. San. 23 gennaio 1996 n. 1

- i tempi di attesa da adottare in questi casi dovranno essere quelli massimi previsti dall'art. 3, comma 6, del sopra richiamato decreto legislativo 27 Gennaio 1992, n. 119
- i medici veterinari possono anche far ricorso sotto la loro responsabilità, al disposto dell'art. 3, comma 4, del decreto legislativo 3 Marzo 1993, n. 90, quando non esista alcun agente terapeutico autorizzato specifico, sotto forma di premiscela, per la malattia da trattare o per la specie o la categoria animale in questione

Esempio:

utilizzo su suini una premiscela (ad esempio) a base di **amoxicillina e colistina** autorizzata per suini

→ tempo di sospensione 1 giorno

utilizzo su suini una premiscela (ad esempio) a base di acido acetilsalicilico autorizzata per suini

→ tempo di sospensione 0 (zero) giorni

le uso insieme →→→28 giorni

da 30 GIORNI – numero 4 – aprile 2010

- Sui **mangimi medicati**, è **passato il distinguo** fra il concetto di “deroga” presente nel decreto legislativo 90/93 sui mangimi medicati e nel decreto 193/06 sul farmaco veterinario: la “deroga alla fabbricazione” con una sola premiscela non fa scattare il concetto di uso in deroga presente nel 193/06. Pertanto, in caso di mangime con più premiscele (fino a 4) di cui nessuna usata in deroga ai sensi del Codice del farmaco, **il veterinario può applicare il tempo di sospensione previsto dalla premiscela con il tempo di sospensione più lungo.**

ricapitolando:
mangime medicato con più di una premiscela per le
patologie indicate secondo i dosaggi A.I.C

- * è una deroga al precetto generale di produzione con una sola premiscela
- * essendo premiscele autorizzate per la specie e le patologie ed usate secondo AIC non rappresenta una deroga ex art. 11 D.Lgs. 193/2006;
- * il tempo di sospensione non deve essere inferiore a quello previsto per la premiscela con tempo di sospensione più prolungato;
- * non deve essere registrato nel registro delle deroghe

Le altre deroghe possibili

Art. 11 D.Lgs. 193/2006
uso in deroga per animali DPA
un sistema a cascata

* le altre deroghe possibili nell'ordine:

- a) un medicinale veterinario autorizzato in Italia per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione sulla stessa specie;
- b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a):
 1. un medicinale autorizzato per l'uso umano;
 2. un medicinale veterinario autorizzstessa specie o su un'altra specie destinata alla produzione di alimenti
- c) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera ato in un altro Stato membro per l'uso sulla b), con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista

* quindi, nel caso di mangimi medicati:

* produzione di un mangime medicato con una o più premiscele **non autorizzate** per la specie;

* produzione di un mangime medicato con una premiscela **per la specie** secondo dosaggi diversi da A.I.C;

medicamento con premiscelazione non autorizzate per la specie;

- * è una deroga ex art. 11 D.Lgs. 193/2006;
- * deve essere motivata la causa dell'uso in deroga;
- * nel caso la causa sia l'inefficacia degli altri farmaci autorizzati deve essere fatta segnalazione di farmacovigilanza;
- * il tempo di sospensione non deve essere inferiore a quelli indicati all'art. 11 D.Lgs. 193/2006;
- * deve essere registrato nel registro delle deroghe

* medicamento contenente una premiscela per la specie secondo dosaggi diversi da A.I.C;

- l'utilizzo in maniera difforme all'AIC può rappresentare sia una deroga ex art. 11 D.Lgs. 193/2006 sia un uso improprio (off label) ;
- deve essere motivata la causa dell'uso difforme;
- nel caso la causa sia l'inefficacia della dose autorizzata, deve essere fatta segnalazione di farmacovigilanza;
- il tempo di sospensione non deve essere inferiore a quello previsto per la premiscela;
- deve essere registrato nel registro delle deroghe;

NOTA 5727-P-29/03/2011



Ministero della Salute

Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria, Nutrizione e Sicurezza degli Alimenti

Direzione Generale della Sanità Animale e del Farmaco Veterinario

Ufficio IV

Ministero della Salute

0005727-P-29/03/2011

DGSA



06724827

29/03/2011

USO IN

DISTRIBUZIONE DSI

MOD. VET

(G.FARM)

FEDERFARMA
VIA E. FILIBERTO, 190
00185 ROMA
FAX 0670476587

FEDERFARMA SERVIZI
VIA TORINO, 146
00184 ROMA
FAX 0644704940

ASSALZOO
VIA LOVANIO, 6
00198 ROMA
FAX 068557270

AISA
VIA G. DA PROCIDA, 11
20149 MILANO
FAX 0234565457

A.S.SO.FARM.
VIA CAVOUR, 147
00184 ROMA
FAX 0648976639
TEL. 064872117 0648913549

AS.CO.FAR.VE
VIA DEI GRACCHI, 137
00192 ROMA
FAX 0632629517
TEL. 0632609294

ASSOGENERICI
P.LE R. ARDIGO, 30
00142 ROMA
FAX 065431323

ASSOCIAZIONE DISTRIBUTORI
FARMACEUTICI
VIA MILANO, 58
00184 ROMA
FAX 0647824943 064828606

FNOVI
VIA DEL TRITONE, 125
00187 ROMA
FAX 064744332

A.N.M.V.I.
VIA TRECCHI, 20
26100 CREMONA
FAX 0372403526

In riferimento alle richieste di chiarimento e proposte sull'utilizzo in deroga di medicinali veterinari ai sensi degli articoli 10 e 11 del D.L.gs n.193/2006, inoltrate da codesta Federazione Nazionale, la scrivente Direzione Generale comunica quanto segue.

Associazioni consentite nella produzione di mangimi medicati in deroga ai sensi dell'art.3 comma 4 del D.Lgs n. 90 del 3 marzo 1993

La normativa relativa alla produzione di mangimi medicati in deroga tramite l'associazione di più premiscele medicate prevede che possano essere associati esclusivamente principi attivi elencati nell'allegato della Circolare n. 1 dell' 1 gennaio 1996.

I progressi tecnologici nel settore, nonché i relativi sviluppi scientifici e normativi avvenuti nel corso degli anni, non rendono esaustivo l'elenco delle associazioni consentite in detta circolare, anche alla luce del parere della Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario dell'8 luglio 2010.

Resta inteso che le premiscele medicate associate e prescritte dal veterinario devono essere somministrate alla specie di destinazione nel rispetto della posologia, delle indicazioni terapeutiche e di ogni altra indicazione autorizzata nella relativa AIC (autorizzazione all'immissione in commercio).

Nell'effettuare tale prescrizione il medico veterinario deve tenere conto delle eventuali interazioni e incompatibilità tra i medicinali autorizzati e delle indicazioni contenute nei foglietti illustrativi dei diversi medicinali veterinari, al fine di conoscere se la miscelazione può essere consentita.

A tal proposito, vanno tenute in considerazione del medico veterinario anche le eventuali indicazioni precauzionali relative al divieto di miscelazione delle premiscele medicate utilizzate con altri principi attivi farmacologici.

Tempi di attesa per l'uso in deroga dei mangimi

"Il D.L.vo del 3.03.1993 n. 90 al comma 1 dell'art.3, prevede che i mangimi medicati *"possano essere preparati solo con una premiscela medicata autorizzata"*.

Il comma 4 del medesimo articolo prevede che, in deroga al comma 1, è consentito al veterinario, nel rispetto di quanto previsto dal D.L.vo 119/1992 in merito alla ricettazione dei farmaci per uso veterinario ed all'uso in deroga, effettuare sotto la propria responsabilità e dietro prescrizione, la fabbricazione di mangimi medicati con più di una premiscela medicata autorizzata, a condizione che non esista alcun agente terapeutico autorizzato specifico, sotto forma di premiscela, per la malattia da trattare o per la specie o la categoria animale in questione.

La suddetta norma, in deroga, assimila pertanto l'uso di più di una premiscela per la preparazione di un mangime medicato, all'uso improprio di farmaci così come previsto dal D.L.vo n. 119/1992 allora in vigore e all'uso in deroga dal D.Lvo n. 193/2006 attualmente vigente.

La circolare n.1 del Ministero della Sanità dell'1 gennaio 1996, relativa alle condizioni di preparazione dei mangimi medicati, al capitolo "Prescrizione Veterinaria" e con l'allegato relativo alle "associazioni consentite", limita a quattro i principi attivi associabili ed elenca le associazioni utilizzabili, stabilendo che *"il tempo di sospensione da applicare non può comunque essere inferiore a quello indicato per la premiscela con tempo di sospensione più prolungato"*.

Dal combinato disposto del D.L.vo n. 90/1993, della suddetta circolare n. 1 del 1.01.1996 e del D.L.vo n. 193/2006 attualmente in vigore, si evince che:

- la preparazione di un mangime medicato con più di una premiscela è assimilabile ad un uso in deroga;
- in questo caso il tempo di sospensione da applicare non può essere inferiore a 28 giorni e comunque non inferiore a quello indicato per la premiscela con tempo di sospensione più prolungato;

- il medico veterinario, qualora lo ritenga necessario, deve prevedere tempi di sospensione più lunghi.

Sanzioni settore mangimi

Le sanzioni specifiche relative al settore dei mangimi medicati sono contenute nell'art. 16 del D.Lgs n. 90 del 3 marzo 1993.

A tal proposito, e nello specifico, relativamente alle prescrizioni e produzione in deroga dei mangimi medicati, si sottolinea che la sanzione prevista nell'art. 16 comma 1, è relativa alla condotta del produttore che prepara o mette in commercio mangimi medicati e/o prodotti intermedi in difetto di autorizzazione o non osservando quanto previsto all'art. 3 commi 1 e 2 e art. 4 comma 1 - lettere a) b) c) e g) e comma 5 dello stesso decreto.

Per fattispecie relative, invece, alla condotta del veterinario prescrittore del mangime, la sanzione applicabile è quella prevista all'art. 16 comma 8 del D.Lgs n. 90 del 3 marzo 1993.

Si ricorda infine che tutte le sanzioni penali sono state trasformate in illeciti amministrativi dal D.Lgs n. 507/1999.

In merito alla generale discordanza tra la normativa relativa al medicinale veterinario, che ha avuto notevoli sviluppi ed aggiornamenti nel corso degli anni, e quella relativa ai mangimi medicati, immutata dagli anni '90, si comunica che è già in corso a livello comunitario la fase preliminare (studio e valutazione dell'impatto) di revisione della Direttiva n. 167 del 26 marzo 1990, al fine della creazione di un atto normativo comunitario (molto probabilmente un regolamento), che porterà inoltre all'armonizzazione della normativa relativa ai mangimi medicati sul territorio UE.

Uso in deroga

Uso della cascata :

1. Quando i test microbiologici dimostrano che un particolare ceppo batterico ha sviluppato antibiotico resistenza a tutti i prodotti i cui foglietti illustrativi contengono indicazioni contro lo stesso, il veterinario può ritenere che non esistono trattamenti autorizzati per tale condizione e può prescrivere apposito prodotto in base ai risultati dell'antibiogramma;
2. nel caso in cui un medicinale si presenti solo in associazioni con altri principi attivi, che potrebbero, in condizioni particolari di salute di un animale, risultare inutili o addirittura peggiorare la malattia;
3. In caso di infezioni croniche, se il problema persiste dopo il trattamento con un prodotto autorizzato, il veterinario, nel singolo caso clinico, può dedurre che non esistono prodotti specifici ed è lecito ricorrere alla cascata.
4. Qualora non esista nessuna specialità veterinaria autorizzata per una specifica via di somministrazione e/o formulazione ritenuta dal veterinario indispensabile per la terapia di una specifica patologia si può dedurre che non esistono prodotti specifici ed è lecito ricorrere alla cascata;

Medicinali omeopatici

Le norme del decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, ad eccezione di quanto previsto dall'articolo 20, comma 4, e dall'articolo 45, si applicano anche ai medicinali veterinari omeopatici.

L'articolo 1, lettera f) del decreto definisce il medicinale :

f) Medicinale veterinario omeopatico: ogni medicinale veterinario ottenuto da sostanze denominate materiali di partenza omeopatici secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri. Un medicinale veterinario omeopatico può contenere più materiali di partenza.

OGGETTO: Etichettatura di premiscele medicate riportanti la dicitura "non miscelare con altri medicinali veterinari". Quesito.

- 1) [L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario è il risultato della valutazione del dossier del medicinale veterinario, che garantisce la qualità, la sicurezza e l'efficacia dello stesso.
Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, il foglietto illustrativo e le etichette, parte integrante dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sono la sintesi della valutazione del dossier destinata ai medici veterinari e agli utilizzatori finali.
Pertanto soltanto un impiego conforme ai sopraccitati stampati assicura che il medicinale veterinario sia sicuro ed efficace.

Le informazioni sulle incompatibilità, relative al punto 6.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, riguardano qualsiasi incompatibilità chimica o fisica del medicinale veterinario con altri prodotti con i quali esso possa eventualmente essere diluito, miscelato o co-somministrato.

- 2) [Qualora, al momento del rilascio dell'AIC del medicinale veterinario, siano stati presentati studi di compatibilità (chimica-fisica e biologica) con altri medicinali veterinari, supportati da studi completi di sicurezza ed efficacia dell'associazione, al punto 6.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ne sarà indicata l'eventuale compatibilità e/o incompatibilità.
- 3) [Nel caso non siano stati effettuati gli studi di compatibilità sopraindicati, ove appropriato, ivi incluse le premiscele, è inserita un'avvertenza "Non miscelare con altri medicinali veterinari".
- 4) [Questa avvertenza viene applicata per tutte le premiscele medicamentose, così come per tutti i medicinali veterinari che per forma farmaceutica possano essere miscelati, diluiti o co-somministrati, indipendentemente dal tipo di procedura di autorizzazione impiegata, sia essa nazionale che di mutuo riconoscimento, decentrata o centralizzata.

Nel caso delle premiscele, inoltre, gli studi di compatibilità devono tenere conto dell'impiego autorizzato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, (*NTA Volume 6C, Summary of the Product Characteristics - SPC - Pharmaceuticals*, e la *Note for Guidance: Additional Quality Requirements for Products intended for Incorporation into Animal Feedingstuffs (medicated pre-mixes) - EMEA/CVMP/080/95*) - e prevedono studi sulla miscibilità e su eventuali incompatibilità chimiche e/o fisiche con i supporti di mangime, e con sostanze normalmente presenti nel mangime, quali additivi, vitamine, minerali, elementi in tracce, leganti, conservanti. Gli studi di compatibilità devono essere effettuati utilizzando i mangimi più comunemente usati per la/e specie di destinazione autorizzata/e.

Gli studi richiesti devono essere inerenti al medicinale veterinario nella/e forma/e d'impiego autorizzata/e. Non sono richiesti né accettati studi che riguardano usi non previsti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, comprese le associazioni non autorizzate con altri medicinali veterinari.

- 5) [Si sottolinea, infine, che qualsiasi impiego di un medicinale veterinario non conforme a quanto riportato sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto configura un uso in deroga ai sensi degli articoli 10 e 11 del decreto legislativo n. 193/06, così come è assimilabile ad un uso in deroga la produzione di mangimi medicati con più di una premiscela (produzione in deroga all'art. 3, comma 1 del Decreto legislativo n. 90/93).

- 6) [Come precisato con nota "Uso in deroga di medicinali veterinari", prot. DGSA 0005727-P del 29/03/2011, l'associazione di due o più medicinali veterinari, qualora non autorizzata, ricade nel

suddetto uso in deroga, in quanto il medico veterinario sotto la sua responsabilità, avendo valutato che i singoli medicinali veterinari non siano efficaci per curare una determinata affezione di una specie animale, prescrive in deroga una associazione di due o più medicinali veterinari, considerandone un'adeguata posologia basata sulla conoscenza di eventuali interazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche, tra cui sinergismi o antagonismi, oltre che di adeguati tempi di attesa, come previsto dall'art. 11 del sopra citato decreto.

La miscelazione di più premiscele medicamentose, oltre alle valutazioni sovraesposte, deve tenere conto anche di conoscenze sulla miscibilità e delle eventuali incompatibilità chimiche e/o fisiche, oltre che con i supporti di mangime, anche tra i diversi principi attivi e gli eccipienti che compongono i diversi medicinali veterinari.

Si sottolinea che la normativa vigente tiene conto anche delle buone pratiche di fabbricazione, quali eventuali modifiche della qualità attesa di ogni singolo medicinale veterinario in seguito alla miscelazione, stabilità dopo miscelazione, omogeneità e altre caratteristiche.

L'utilizzo in deroga di premiscele medicate deve sempre avvenire nel rispetto dell'uso prudente, pertanto il ricorso a tale impiego può essere giustificato solo se frutto di un'attenta valutazione, fatta caso per caso dal veterinario responsabile. Il ricorso sistematico alla prescrizione in deroga di premiscele per alimenti medicamentosi, a prescindere dalla valutazione critica circa possibili alternative terapeutiche e una accurata diagnosi, non è accettabile. Si ricorda inoltre che la mancanza di efficacia di un medicinale veterinario, che giustifichi il ricorso all'uso in deroga sopra descritto, deve essere segnalata al Ministero della salute, come previsto dall'art. 91 del decreto legislativo n. 193/06.

Per quanto sopra esposto, si richiede alle ditte farmaceutiche di effettuare per tutte le premiscele autorizzate, per le quali non siano stati presentati studi di compatibilità, l'aggiornamento degli stampati, inserendo la frase "In assenza di studi di compatibilità non miscelare con altri medicinali veterinari", in occasione del primo aggiornamento degli stessi o al massimo entro sei mesi.

Nel caso di autorizzazioni rilasciate a seguito di procedure comunitarie, laddove l'avvertenza non sia già presente negli stampati armonizzati, verrà verificata l'applicabilità del suo inserimento in occasione del rinnovo o se possibile di una procedura di variazione.

Si ribadisce, infine, che le seguenti fattispecie configurano, ai sensi degli articoli 10 e 11 del decreto legislativo n. 193/06, un uso in deroga:

l'impiego di una premiscela non conforme al riassunto delle caratteristiche del prodotto;

l'impiego di una premiscela con altro medicinale veterinario qualora gli stampati della prima riportino l'avvertenza, relativamente alle compatibilità, di non miscelare, oppure le compatibilità della medesima non siano note.

IL DIRETTORE GENERALE

Carota

SR
lu

«Circolare Elanco relativa alla compatibilità fra premiscele»

Buongiorno,

come già anticipato nelle precedenti comunicazioni siamo ad aggiornarVi in merito alle etichette delle premiscele medicate Elanco.

A seguito della scadenza del termine fissato dal Ministero nel [16 Luglio 2012](#), per l'adeguamento delle etichette delle Premiscele Medicate relativo alla miscibilità con altri farmaci, tutte le registrazioni nazionali risulteranno NON MISCIBILI con altri medicinali veterinari.

Relativamente alle premiscele Elanco la situazione per l'uso in deroga sarà la seguente:

TylanSulfa G100 Premix, Flubenvet: Registrazioni NON MISCIBILI con altri medRegistrazione MISCIBILE con altri medicinali veterinari (nulla cambia)

NeoTylan G250 Premix: Registrazione MISCIBILE ove espressamente indicato dal Medico Veterinario (nulla cambia)

Apralan G200: Elanco ha presentato al Ministero studi di compatibilità dell'APRALAN G200 Premix con altri farmaci e siamo in attesa di nuove indicazioni dal Ministero sulla nuova etichetta. In attesa di nuove indicazioni, a far data dal [16/07/2012](#) Apralan premix riporterà comunque in etichetta l'indicazione NON MISCIBILE. Tutto il prodotto presente presso utilizzatori finali e mangimifici che dal [16/07/2012](#) non riporta in etichetta alcuna limitazione sulla miscibilità con altri farmaci, potrà essere utilizzato senza limitazioni fino ad esaurimento scorte, come riportato nella nota ministeriale che alleghiamo.

PRODOTTI INTERMEDI

Prodotti medicati ottenuti dalla miscelazione di una premiscela medicata con uno o più mangimi che, per poter essere somministrati agli animali, devono essere ancora miscelati con altri mangimi. In pratica si tratta di una via di mezzo tra le premiscele medicate ed i mangimi medicati.

La percentuale minima di utilizzazione per la fabbricazione di mangimi medicati non può essere inferiore al 5%

MANGIME COMPLEMENTARE MEDICATO

- * I mangimi complementari possono contenere una quantità di principi attivi medicamentosi non superiore , rispettivamente, a quattro e otto volte i livelli di cui al comma 2 dell'art. 4 del decreto 90/93.
- * Pertanto nella pratica tali prodotti devono fare parte della razione giornaliera di un animale nella percentuale minima, rispettivamente del del 12,5 % per i ruminanti e del 25 % per le altre specie.



Bruxelles, 10.9.2014
COM(2014) 556 final

2014/0255 (COD)

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

**relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'utilizzo di mangimi medicati
e che abroga la direttiva 90/167/CEE del Consiglio**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

{SWD(2014) 271 final}

{SWD(2014) 272 final}

Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato ed all'utilizzo di mangimi medicati

Campo di applicazione

- * Il Regolamento si applica a MM solidi o liquidi, prodotti con medicinali autorizzati per la miscelazione nei mangimi
- * Non riguarda altre tecniche di miscelazione quali la sprayzzazione o il top dressing
- * Non si applica alla somministrazione dei medicinali con l'acqua di bevanda

Definizioni (Art. 2)

Mangime Medicato

una miscela contenente **uno o più medicinali veterinari** o prodotti intermedi e **uno o più mangimi** pronta per essere somministrata direttamente agli animali senza trasformazione

Prodotto Intermedio

una miscela contenente **uno o più medicinali veterinari** e **uno o più mangimi**, destinata ad essere utilizzata per la fabbricazione di mangimi medicati

Definizioni (Art. 2)

Sostanza attiva = una sostanza con attività farmacologica.

Mangime non bersaglio = mangime non destinato a contenere uno specifico medicinale veterinario.

Carry-over = trasferimento di tracce di una sostanza attiva in mangimi non bersaglio.

Miscelatore mobile = operatore del settore dei mangimi con uno stabilimento per mangimi che consiste in un autocarro attrezzato per la fabbricazione di mangimi medicati.

Contaminazione incrociata = una contaminazione risultante da un carry-over o dal trasferimento di qualsiasi sostanza non desiderata ad un mangime.

Sistema analisi del rischio e punti critici di controllo (Art. 4)

Tutti gli operatori del settore dei mangimi che effettuano fabbricazione, stoccaggio, trasporto ed immissione sul mercato di MM e prodotti intermedi devono implementare un sistema di **HACCP** (secondo Reg. 183/2005)

- gli allevatori che acquistano mangimi medicati finiti per autoconsumo, **NON** sono soggetti al rispetto dell'allegato I, non devono essere riconosciuti e applicare l'HACCP;
- L'HACCP si applica anche agli allevatori che miscelano in azienda e ai trasportatori, con gradi diversi in relazione all'attività.

Composizione (Art. 5)

- * I MM e prodotti intermedi sono fabbricati unicamente a partire da **medicinali veterinari autorizzati** (non si parla più di premiscele medicate e l'AIC del medicinale stabilirà la modalità di somministrazione).

- * Il fabbricante di MM deve garantire che:
 - i MM siano fabbricati secondo quanto affermato nel SPC del medicinale
 - non vi sia interazione tra medicinale e mangime
 - un additivo che ha un tenore massimo non sia incorporato nei MM se è già utilizzato come sostanza attiva del medicinale

Posizione Commissione europea

*L'uso in deroga del medicinale veterinario nel MM seguirà le regole dell'uso in deroga del farmaco, così come per le associazioni.

Omogeneità (Art. 6)

- * L'operatore del settore dei mangimi deve garantire **l'omogeneità di incorporazione** del medicinale o del prodotto intermedio
- * La Commissione può stabilire criteri di omogeneità di incorporazione del medicinale nei MM e nei prodotti intermedi (atti delegati)

Carry-over (Art. 7)

- * Gli operatori del settore mangimi devono adottare misure per evitare (ridurre?) il carry-over
- * La Commissione può fissare limiti specifici per il carry-over (atti delegati)
- * Altrimenti si applica:
 - **1%** della **sostanza attiva antimicrobica** nell'ultimo lotto di MM o PI fabbricato prima della produzione di mangimi non bersaglio
 - **3%** delle altre sostanze attive nell'ultimo lotto di MM o PI fabbricato prima della produzione di mangimi non bersaglio

NOTA !

La legislazione italiana prevede un carry-over pari a 0



Ministero della Salute
PNA 2015/2017

Valutazione della Non Conformità e Provvedimenti da adottare

Per quanto riguarda la finalità di cui al punto 1, ovvero la verifica del titolo, il mangime si intende considera non conforme se la quantità rilevata si discosta dal dichiarato oltre le tolleranze previste dalla normativa specifica (D.M. 16/11/93 e Reg.(CE) 767/09). In tale evenienza, il servizio veterinario dovrà inoltre prestare particolare attenzione alla verifica delle procedure di miscelazione e alle metodiche adottate per assicurare omogeneità e stabilità dei principi attivi farmacologici e dei coccidiostatici negli stabilimenti di produzione (sia industriali che per autoconsumo).

Per quanto riguarda il punto 2, ovvero la ricerca di sostanze non ammesse in alimentazione animale o non più ammesse come additivi, il mangime o l'acqua si considerano non conformi ad ogni positività analitica.

Per quanto riguarda il punto 3, ovvero la ricerca di sostanze non dichiarate ed eventuali utilizzi fraudolenti e impropri, il mangime o l'acqua di abbeverata risultate positive, si considerano non conformi in assenza di prescrizione/registrazione del trattamento in azienda, o se il periodo di trattamento è concluso.

E' evidente pertanto che le ricerche mirate a svelare usi non consentiti o impropri dei principi attivi farmacologici in allevamento, sia via acqua che via mangime, non possono prescindere da un controllo incrociato con le registrazioni dei trattamenti e con le relative prescrizioni veterinarie presenti in azienda.

Per quanto riguarda il punto 4, verifica del carry over, si sottolinea che la Direttiva 2002/32 s.m.e i. fissa sul territorio comunitario i limiti massimi ammessi per i coccidiostatici in mangimi per specie non target, derivati da fenomeni di carry over inevitabile.

A differenza di quanto previsto per i coccidiostatici, non sono invece ammessi dalla norma nazionale e comunitaria, limiti accettabili di sostanze farmacologicamente attive derivate da carry over o contaminazione crociata nei mangimi, pertanto la rilevazione di tali sostanze (non dichiarate in etichetta) all'analisi porta inevitabilmente ad una non conformità.

Oltre alle misure contenute nella parte generale, in seguito ad una non conformità è doveroso procedere anche all'esecuzione di sopralluoghi ispettivi per la verifica del rispetto delle norme vigenti in materia di alimentazione animale, nonché delle procedure messe in atto dall'operatore al fine di ridurre i fenomeni di contaminazioni crociate e di carry over.

Particolare attenzione andrà rivolta alle:

.....poi modificata l'11/05/2015

Prot. N. E/15/43



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E
DEI FARMACI VETERINARI
UFFICIO VE EX DGSF

DGSF :1.5.i.y.1

Invio Via Pec

Assessorati Alla Sanità
delle Regioni e Province Autonome
Servizi Veterinari

PIF

UVAC

ISS

IIZZSS

ASSALZOO
assalzoo@assalzoo.it

ASSALCO
assalco@assalco.it

AISA-FEDERCHIMICA
aifa@federchimica.it

COLDIRETTI
coldiretti@pec.coldiretti.it

CONFAGRICOLTURA
direzione@pec.confagricoltura.it

CIA
segreteriapresidente@cia.it

AIA
segreteria@aia.it

ASSOAVI
info@assoavi.it

UNAITALIA
unaitalia@segmail.it

ANMVI
info@anmvi.it

FNOVI
info@fnovi.it

UFF IV DGSF

SENSIBILITA' in mg/kg (LIMITE DI QUANTIFICAZIONE) DEI METODI DI CONFERMA ACCREDITATI AL 01/01/2015		Limite di azione stabilito per la sostanza (mg/kg)
Famiglia	Principio attivo	
AVERMECTINE	Abamectina	1
	Doramectina	1
	Ivermectina	1
	Eprinomectina	1
	Emamectina	1
	Moxidectina	1
CHINOLONICI	Acido Nalidissico	1
	Acido Ossolinico	1
	Ciprofloxacina	1
	Danofloxacina	1
	Difloxacina	1
-	Enrofloxacina	1
	Flumequina	1
	Norfloxacina	1
MACROLIDI	Colistina	1
	Eritromicina	1
	Spiramicina	1
	Tilmicosina	1
	Tilosina	1
PENICILLINE	Ampicillina	0,5
	Amoxicillina	0,5
SULFAMIDICI	Sulfachinossalina	1
	Sulfadiazina	1
	Sulfadimetossina	1
	Sulfamerazina	1
	Sulfametazina	1
	Sulfamonometossina	1
TETRACICLINE	Sulfatiazolo	1
	Clotetraciclina	1
	Doxiciclina	1
	Ossitetraciclina	1
	Tetraciclina	1
-	Tiamulina	1

N.B. stabilito un limite massimo indipendente dalla concentrazione iniziale

Produzione anticipata (Art. 8)

- *I MM e prodotti intermedi possono essere fabbricati ed immagazzinati **prima** del rilascio della prescrizione.
- *Non si applica a miscelatori in azienda o nel caso di prescrizione in deroga

(comunque la cessione al detentore di animali sarà dietro prescrizione medico-veterinaria)

Etichettatura (Art. 9)

- * Etichettatura conforme a Regolamento 767/2009;
- * Recipienti (es. carri cisterna) accompagnati da documenti conformi alla normativa di etichettatura;

ALLEGATO III

Indicazioni di etichettatura

ALLEGATO III

Indicazioni di etichettatura di cui all'articolo 9, paragrafo 1

L'etichetta dei mangimi medicati e dei prodotti intermedi riporta le seguenti indicazioni:

- 1) l'espressione "mangime medicato" o "prodotto intermedio per mangime medicato" integrata dalla dicitura "completo" o "complementare", a seconda dei casi, e la o le specie bersaglio;
- 2) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo dell'operatore del settore dei mangimi responsabile dell'etichettatura;
- 3) il numero di riconoscimento della persona responsabile dell'etichettatura, in conformità all'articolo 12;
- 4) il numero di riferimento del lotto di mangimi medicati o prodotti intermedi;
- 5) il quantitativo netto di mangime medicato espresso in unità di massa, per i mangimi solidi, e in unità di massa o di volume, per i mangimi liquidi;
- 6) i medicinali veterinari indicando nome, sostanza attiva, dosaggio, quantità aggiunta, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e numero di autorizzazione all'immissione in commercio, preceduti dalla dicitura "medicinali";
- 7) le indicazioni terapeutiche del medicinale veterinario, eventuali controindicazioni ed eventi negativi, nella misura in cui tale informazioni sono necessarie per l'impiego;
- 8) nel caso di mangimi medicati o di prodotti intermedi per animali destinati alla produzione di alimenti, il tempo di attesa o l'indicazione "nessuno";
- 9) una raccomandazione di leggere il foglietto illustrativo dei medicinali veterinari compreso un link alla pagina web in cui trovarlo, un'avvertenza che il prodotto è destinato al solo trattamento degli animali e un'avvertenza che il prodotto va conservato fuori dalla vista e dalla portata dei bambini;
- 10) l'elenco degli additivi per mangimi, preceduto dalla dicitura "additivi", contenuti nei mangimi medicati per animali destinati alla produzione di alimenti, in conformità all'allegato VI, capo I, del regolamento (CE) n. 767/2009 o, nel caso di mangimi medicati per animali non destinati alla produzione di alimenti, in conformità all'allegato VII, capo I, del medesimo regolamento e, se del caso, i requisiti in materia di etichettatura stabiliti nel rispettivo atto di autorizzazione di un additivo per mangimi;
- 11) il nome o i nomi delle materie prime per mangimi elencate nel catalogo di cui all'articolo 24, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 767/2009, o nel registro di cui all'articolo 24, paragrafo 6, del suddetto regolamento. Nel caso in cui siano utilizzate varie materie prime per la fabbricazione, esse sono inserite nell'elenco conformemente alle disposizioni di cui all'articolo 17, paragrafo 1, lettera e), e paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 767/2009;
- 12) i componenti analitici dei mangimi medicati per animali destinati alla produzione di alimenti, conformemente all'allegato VI, capo II, del regolamento (CE) n. 767/2009, o conformemente alle disposizioni di cui all'allegato VII, capo II, dello stesso regolamento in caso di mangimi medicati per animali non destinati alla produzione di alimenti;
- 13) in caso di mangimi medicati per animali non destinati alla produzione di alimenti, un numero di telefono gratuito o altri mezzi di comunicazione idonei a consentire

all'acquirente di ottenere, oltre alle informazioni obbligatorie, ulteriori informazioni relative agli additivi per mangimi contenuti nei mangimi medicati o alle materie prime contenute nei mangimi medicati, classificate per categoria come specificato all'articolo 17, paragrafo 2, lettera c), del regolamento (CE) n. 767/2009;

- 14) l'umidità nel caso essa superi il 14%;
- 15) le istruzioni per l'uso in linea con la prescrizione veterinaria e il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 14 della direttiva 2001/82/CE;
- 16) la durata minima di conservazione in considerazione della stabilità degli additivi per mangimi e dei medicinali veterinari e le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario.

Imballaggio (Art. 10)

I MM e i prodotti intermedi sono immessi sul mercato in **imballaggi o recipienti sigillati** in modo che, una volta aperti, il sigillo risulti deteriorato e non possa essere riutilizzato

Scambi intra-UE (Art. 11)

Nel caso in cui un MM sia prodotto in uno Stato membro diverso da quello in cui viene utilizzato, deve essere utilizzato un **medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro di utilizzo**

Prescrizione mangimi medicati (Art. 15)

- * Prescrizione: **triplice copia** (originale al fabbricante o distributore, 1 copia al prescrittore , 1 copia all'allevatore)
- * Conservazione: **3 anni**
- * Validità: **6 mesi** per animali non DPA
3 settimane per animali DPA
- * Utilizzo: per non più di **un trattamento** nell'ambito della stessa prescrizione (NO per animali nDPA) e **solo per gli animali esaminati** e solo per la **malattia diagnosticata**
- * Somministrazione: **non deve essere incompatibile** con altro trattamento o utilizzo e non deve esserci controindicazione o interazione se utilizzati diversi medicinali
- * Va indicato il **tasso di inclusione** del medicinale veterinario

ALLEGATO V

Modulo prescrizione

- * Cognome, nome, indirizzo e numero di iscrizione professionale della persona autorizzata a prescrivere un medicinale veterinario
- * Data di rilascio e **firma o identificazione elettronica** della persona autorizzata a prescrivere un medicinale veterinario
- * Nome e indirizzo del detentore di animali
- * Identificazione e numero degli animali
- * Malattia diagnosticata da trattare
- * Denominazione del medicinale o dei medicinali veterinari, compreso il nome della **sostanza o delle sostanze attive**
- * Se prescritti in deroga, una dichiarazione in tal senso
- * Tasso di inclusione del medicinale o dei medicinali veterinari (quantità per unità di peso dei mangimi medicati)
- * Quantitativo del mangime medicato

Uso negli animali DPA (Art. 16)

- *Quantitativi: quelli indicati nella prescrizione o quelli necessari per il trattamento di **un mese** o di **2 settimane** (antimicrobici)
- *Uso per MM con antimicrobici: **NO profilassi** e **NO uso auxinico**
- *Registrazioni: registro (Art. 79 D.Lgs 193/06) da conservare **5 anni**

ALLEGATO I

- * Impianti ed attrezzature
- * Personale
- * Fabbricazione
- * Controllo qualità: 1 campione per ogni lotto.
- * Stoccaggio e trasporto
- * Registri di acquisto premiscele, produzione e distribuzione mangimi
- * Reclami e ritiro prodotti

ALLEGATO II

Incorporazione del med. veterinario nel mangime

- *I miscelatori in azienda e i mobili utilizzano medicinali con tassi di inclusione superiori a **2 Kg/t di mangime** (problema con alcune premiscele medicate autorizzate)
- *I MM contenenti la dose giornaliera del medicinale corrispondono ad almeno il **50% (materia secca)** della razione giornaliera di mangime.

/

***Schemi generali della terapia antibiotica**

Caratteristiche dell'antibiotico ideale:

- * Attività antibatterica selettiva verso costituenti o momenti tipici ed esclusivi del metabolismo batterico per assicurare un elevato indice terapeutico.
- * Ampio spettro d'azione.
- * Attività battericida rapida ad instaurarsi e persistente anche in presenza di liquidi organici, fisiologici e/o patologici-

- * Basso coefficiente di legame con le sieralbumine per garantire sufficiente concentrazione ematica di antibiotico libero
- * Tempo di emivita sufficientemente elevato, per ridurre al minimo il numero di somministrazioni giornaliere del farmaco
- * Nessuna tendenza a determinare accumulo nell'organismo
- * Solubile in acqua e stabile a temperatura ambiente sia allo stato secco che in soluzione.
- * Possibilità d'impiego per via orale, s.c., i.m., i.p., e.v.

- * Scarsa fissazione a costituenti tissutali
(problema di residui)
- * Escrezione renale in concentrazione battericida
- * Soddisfacente I.T., privo di effetti collaterali su tessuti e funzioni vitali (epato-nefro tossicità)
- * Assenza di effetti allergizzanti e sensibilizzanti
- * Assenza di azione irritante e di effetti dolorosi nel punto di inoculo
- * Bassa frequenza di osservazioni del fenomeno della resistenza anche dopo prolungato impiego;
- * Costo ragionevole.

Schemi generali della terapia antibiotica

- *Terapia battericida o intermittente
- *Terapia batteriostatica o continua

Attività battericida e batteriostatica

- ***Battericida**: è in grado di provocare realmente la morte dei batteri, come effetto diretto della loro azione, così che la presenza nell'animale ammalato di valide difese organiche risulta di secondaria importanza ai fini della guarigione.
- ***Batteriostatico**: inibisce o rallenta la crescita ed il metabolismo dei batteri senza ucciderli. L'eliminazione dei batteri è affidata alle difese dell'organismo (fagocitosi, etc.)

Effetto post-antibiotico (pae o epa)

L'EPA è definito come il periodo durante il quale la crescita batterica viene inibita dopo l'allontanamento del principio attivo

Viene stabilito in laboratorio, mettendo a contatto il ceppo batterico e l'antibiotico da testare per un determinato periodo di tempo, trascorso il quale l'antibiotico viene rimosso mediante lavaggi o diluizioni oppure viene inattivato

MECCANISMI D'AZIONE DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI

AZIONE

BATTERIOSTATICA
TEMPO-DIPENDENTE
TETRACICLINE

BATTERICIDA
PREVALENTEMENTE
TEMPO-DIPENDENTE

BATTERICIDA
PREVALENTEMENTE
CONCENTR-DIPEND-
CON **PAE**

GRUPPO

FENICOLI
MACROLIDI
OTC, CTC,DXC

PENICILLINE
CEFALOSPORINE

CHINOLONI

AMINOGLICOSIDI

FARMACI

FLF, TAF, CAF
TYL, TYLM, TLM

BP, AMX, AMP
CFT, CFL, CFP

FLU, ENRF,
MARF, DAFL

STM, KAN, GEN

Terapia batteriostatica

*I chemioantibiotici con azione batteriostatica non uccidono i batteri: questi rimangono vivi e vitali e possono riprendere a moltiplicarsi se la concentrazione scende al di sotto della CMI.

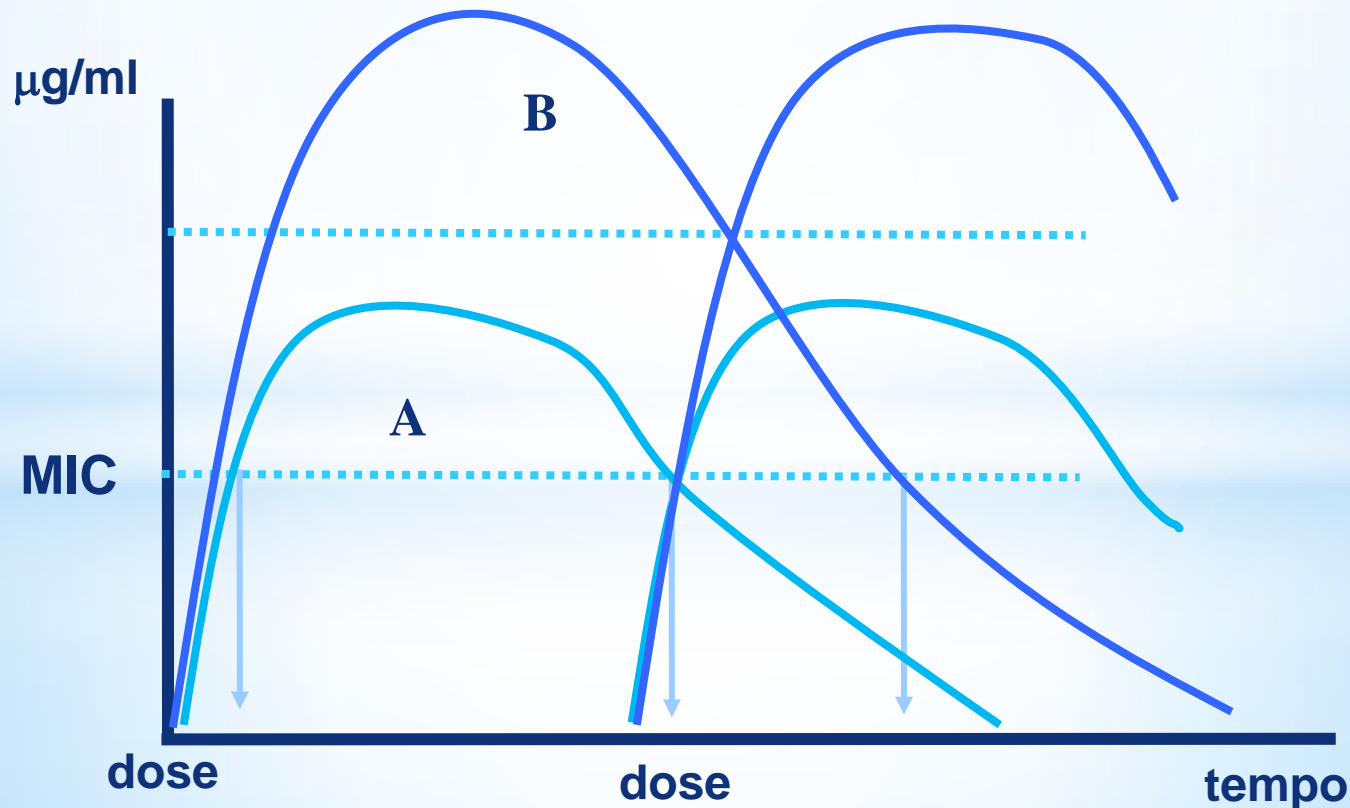
L'azione batteriostatica è tipica di alcuni antibiotici a qualsiasi concentrazione come tetraclicina e sulfamidici, mentre altri come i macrolidi lo sono a bassa concentrazione.

* Caratteristiche

- * Deve essere continua con somministrazioni ravvicinate.
- * Dosaggi relativamente bassi.
- * La durata del trattamento deve essere sufficientemente lunga.
- * Efficacia condizionata dalla partecipazione del sistema immunitario dell'animale.
- * La fagocitosi stimola il sistema immunitario evitando forme croniche e recidive.

Ab. BATTERIOSTATICI E TEMPO DIPENDENTI:

L'azione del farmaco e' in dipendenza del tempo di contatto con il batterio in cui e' necessario vi siano livelli di farmaco $>$ mic (minimo 2 x mic)



Terapia battericida o intermittente

Gli AB provocano la distruzione dei microrganismi sensibili soprattutto in fase di moltiplicazione. Di questo gruppo fanno parte penicilline, cefalosporine, chinoloni, aminoglicosidi e furanici.

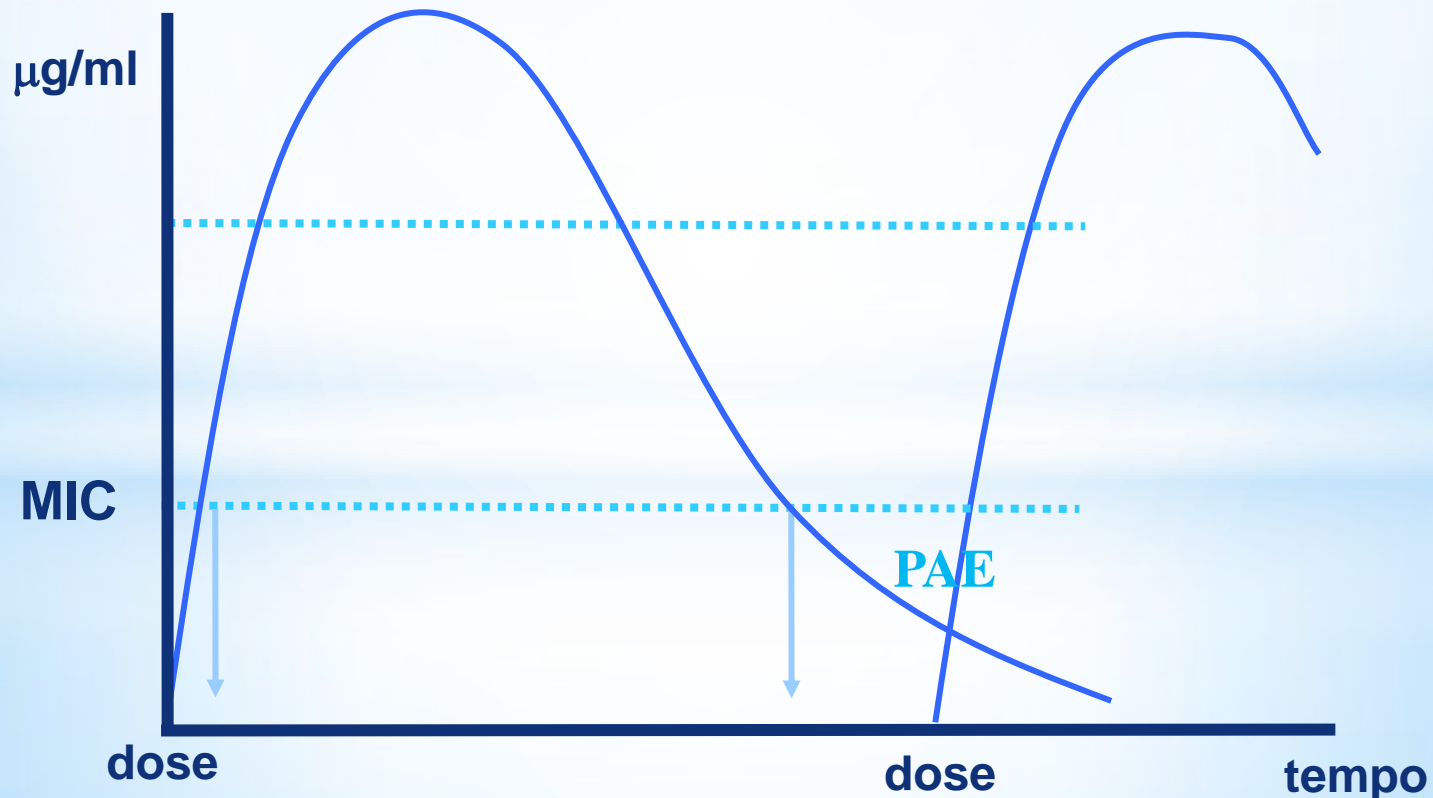
* Caratteristiche

- * La terapia può essere breve ma sufficiente a provocare la morte del microrganismo
- * A dosaggio elevato con farmaci ad alta diffusibilità
- * Utile è la somministrazione discontinua

- *L'efficacia non è condizionata dalla partecipazione attiva dell'organismo ed è quindi indicata per il trattamento di animali con scarsa difesa immunitaria.
- *La batteriolisi non induce un stimolazione immunitaria e quindi sono frequenti successive forme croniche o ricadute
- *Rischio di shock da liberazione di tossine.

Ab. BATTERICIDI CONCENTRAZIONE DIPENDENTI:

L'azione del farmaco e' in dipendenza delle concentrazioni raggiunte nel tessuto e continua anche quando i livelli sono $< \text{mic}$ = effetto postantibiotico (pae)



ASSOCIAZIONE-SINERGISMO: SCOPI

- 1) terapia empirica di infezioni ad eziologia non nota
- 2) terapia di infezioni sostenute da diversi microorganismi
- 3) aumentare l'efficacia terapeutica (sinergismo)
- 4) prevenire/evitare fenomeni di farmacoresistenza
- 5) limitare o diminuire la tossicità
- 6) protezione di un farmaco con un altro (es. penicillina + acido clavulanico)

ASSOCIAZIONE-SINERGISMO

REGOLA GENERALE:

GLI ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI (tetracicline, macrolidi, fenicoli, sulfamidici) DI SOLITO **ANTAGONIZZANO** L'EFFETTO DEGLI ANTIBIOTICI BATTERICIDI (β -lattamine, aminoglicosidi, chinoloni)

Questo è particolarmente evidente con battericidi che agiscono sui germi in fase di attiva replicazione (crescita logaritmica) come le β -lattamine (penicilline-cefalosporine)

ASSOCIAZIONE-SINERGISMO

REGOLA GENERALE:

E' meglio associare batteriostatici con batteriostatici e battericidi con battericidi

* ASSOCIAZIONI ANTIBIOTICHE

Sinergismo

- * Blattamine + aminoglicosidi
- * Blattamine + fluorochinoloni
- * Amoxicillina + Ac. Clavulanico
- * Sulfamidici + tetraciclina
- * Sulfamidici + diaminopirimidine

Antagonismo

- * Blattamine + tetraciclina
- * Blattamine + fenicoli
- * Fluorochinoloni + fenicoli
- * Fluorochinoloni + tetraciclina
- * Aminoglicosidi + fenicoli
- * Macrolidi + fenicoli
- * Aminoglicosidi + tetraciclina

CONCLUSIONI

ASSOCIAZIONE TRA ANTIBIOTICI

- solo se esiste una motivazione certa
- solo se esistono evidenze di sinergismo,
- diminuzione della tossicità, potenziamento, vantaggio economico

I rischi sono:

antagonismo → fallimento terapeutico, infezioni subcliniche o croniche, uso inutile di antibiotici (depotenziamento), resistenze, svantaggio economico

indifferenza → resistenza, uso inutile di antibiotici, svantaggio economico

Criteri di scelta degli antibiotici per la terapia

Nella terapia delle malattie infettive la scelta degli antibiotici deve essere guidata da criteri di sensibilità in vitro all'agente eziologico (antibiogramma).

(Ballarini, 1993)

* Questo principio è indispensabile in quattro situazioni cliniche:

1. Infezioni molto gravi per le quali non si può correre il rischio di trattamenti inefficaci

2. Infezioni sostenute da batteri per i quali è nota l'incostante sensibilità ai più comuni antibiotici (coli-salmonella)

3. Malattie che richiedono trattamenti molto prolungati

4. Forme cliniche già trattate senza successo.

* In altre circostanze è opportuno se non necessario prescindere da un preciso criterio eziologico:

- Circostanze di ordine clinico
- Circostanze di ordine tecnico
- Circostanze di ordine applicativo

(Ballarini, 1993)

Circostanze di ordine clinico:

- La diagnosi clinica, anche senza l'aiuto del laboratorio, porta direttamente alla conoscenza dell'agente causale, la cui sensibilità agli antibiotici non si è modificata con gli anni.
- Afezioni banali o di lieve entità
- Afezioni gravissime
- Somministrazione di antibiotici per la profilassi.

Circostanze di ordine tecnico:

- per cause contingenti come eccessiva distanza dal laboratorio, difficoltà di prelievo, etc.
- l'esame batteriologico non è realizzabile con mezzi incruenti per inaccessibilità del focolaio.

Circostanze di ordine applicativo:

- quando l'indagine non fornisce indicazioni valide;
- la ricerca si può eseguire solo su un animale morto che non è rappresentativo della vera situazione clinica;
- la ricerca microbiologica ha dato esito negativo mentre la diagnosi clinica fa pensare ad un microrganismo sensibile;

- quando si sospetta che il batterio indicato non abbia valore eziologico;
- ripetendo la ricerca in tempi successivi si hanno risultati contrastanti;
- i dati di laboratorio non coincidono con i risultati in campo.

In questi casi il veterinario deve indirizzare la sua scelta in base a criteri puramente clinici rispettando alcune regole:

- la diagnosi deve essere accertata evitando di ricorrere al criterio dell'ex iuvantibus;

- i dati clinici devono essere integrati da informazioni sulle caratteristiche chimico-farmacologiche della terapia antibiotica.

Durata e controllo della terapia antibiotica

Criteri operativi per attuare una terapia antibiotica razionale:

- a) stabilire una diagnosi clinica il più possibile precisa:
 - 1. agente eziologico
 - 2. evoluzione clinica
- b) Scelta del tipo di terapia;
- c) Disponibilità dell'antibiotico.

(Ballarini, 1993)

d) Stabilire:

1. Quale via di somministrazione utilizzare;
2. Posologia;
3. Ripetizione interventi;
4. Associazioni.

e) Valutare l'efficacia nel tempo.

f) Assenza di effetti collaterali individuali.

g) Residui nelle carni.

h) Costo.

Criteri per uno schema posologico razionale

I parametri fondamentali a cui ci dobbiamo attenere per impostare una schema razionale di terapia per via orale sono:

1. Dosaggio:

- a) considerare la farmacocinetica
- b) non superare le dosi

2. Intervallo di somministrazione che dipende da:
 - a) meccanismo d'azione
 - b) proprietà farmacocinetiche
 - c) formulazione del medicato
 - d) modalità di somministrazione

3. Durata del trattamento che dipende dalle caratteristiche dell'antibiotico e non dal carattere profilattico o terapeutico

Riassumendo

- * Formulare correttamente la diagnosi eziologica valutando eventuali infezioni multiple
- * Valutare i fattori condizionanti
- * Valutare lo stato fisiologico e patologico degli animali
- * Scegliere l'AB e lo schema posologico:
 - a) dosaggio
 - b) intervallo di somministrazione
 - c) durata.

Errori e insuccessi

Si possono verificare in tre momenti:

- 1) al momento della prescrizione
- 2) al momento della preparazione del mangime
- 3) al momento della somministrazione

(Ballarini, 1993 mod.)

Errori al momento della prescrizione

1. Errore diagnostico:

- * Insufficiente preparazione scientifica
- * Assenza di necroscopie o indagini di laboratorio
- * Diagnosi telefonica (videofonino ?)

2. Errore nella prescrizione:

- * Errata scelta del p.attivo
- * Errore nella posologia:
 - quantità di farmaco per quintale di mci
 - peso vivo sbagliato
 - quantità di mangime per capo

3. Durata del trattamento

4. Antagonismo fra gli antibiotici o con alcuni principi o additivi presente nel mangime o nell'acqua (calcio + tetraciclina, pH acido + tetraciclina, AB con solventi diversi, pH diversi, formazioni di sali insolubili)

Errori a livello di preparazione del mangime

- * Errori nell'incorporazione della premiscela
(lasciare nota scritta con i dosaggi)
- * Errori di preparazione del mangime con premiscele diverse (sacco uguale)
- * Errori dovuti alle strutture tecnologiche disponibili (miscelatori vetusti, tempi)
- * Azione adsorbente di lieviti o argille inglobate al mangime







Errori nella somministrazione

- * Tempi e durata della medicazione
- * Variazione della quantità ingerita di mangime medicato
- * Interazioni negative fra farmaci prescritti da veterinari diversi: antibiotico in acqua + mangime medicato

Insuccessi terapeutici

Valutare obiettivamente cosa si intende per successo o insuccesso terapeutico:

- * Ripresa normale dell'appetito
- * Scomparsa dei sintomi più evidenti
- * Valutazione di ipg e ica
- * N° di interventi parenterali

(Ballarini, 1993)

Insuccessi dovuti ai microrganismi

- * Antibioticoresistenza dovuta a mutazioni geniche
- * Resistenza dei microrganismi nell'ambiente
- * Portatori sani

Errori dovuti all'insufficiente disponibilità dei farmaci

- * Posologia insufficiente
- * Alterazione della molecola dell'antibiotico durante la preparazione del mangime (pellettatura) o durante la distribuzione (acidità, durezza acqua ecc.)

Scelta del tipo di terapia

Terapia per via parenterale

Terapia per os con l'acqua di bevanda

Terapia per os con mangime medicato liquido

Terapia per os con mangime medicato secco

Terapia per via parenterale

Criteri d'impiego e biosicurezza:

- Usare siringhe in buono stato d'efficienza
- Non associare più farmaci nella stessa siringa
- Lavare di frequente e sterilizzare periodicamente le siringhe multidose
- Adattare le dimensioni dell'ago al peso dei suini
- Lavare e disinfettare le siringhe al termine di ogni sessione di lavoro

- Sostituire frequentemente gli aghi
- Conservare i flaconi in luogo fresco e al riparo dalla luce diretta
- Usare siringhe diverse per le diverse tipologie di prodotti
- Pulire di frequente il tappo perforabile del flacone
- Utilizzare strumentario a parte per i suini in infermeria o gravemente ammalati
- Attenzione all'auto-iniezione soprattutto di vaccini e antibiotici in olio: sono frequenti reazioni locali o sistemiche anche gravi

Terapia parenterale

Vantaggi

- Metodo migliore per l'efficacia
- Accuratezza dose
- Rapidità azione
- Non dipende dall'acqua o mangime ingerito
- Gli ammalati vengono identificati e trattati singolarmente
- L'addetto osserva con più efficienza
- Valutazione rapida della risposta
- T. di sosp. determinato con precisione

Svantaggi

- Lavoro extra per gli addetti
- Stress per i suini durante il maneggio
- Talvolta laborioso
- Talvolta pericoloso
- Talvolta lesioni ai suini dovute all'ammassamento
- Possibili lesioni ai tagli carnosì
- Possibilità di autoiniezioni
- Costosa

Terapia in acqua di bevanda

Effettuata tramite l'impiego di pompe dosatrici oppure tramite contenitori di liquido medicato da somministrare tal quale.



Criteri d'impiego e biosicurezza :

- Utilizzare preferenzialmente pompe dosatrici
- Verificare qualità dell'acqua oltre al tipo, numero e posizione degli abbeveratoi
- Controllare periodicamente l'efficienza dell'impianto ed eventuali sprechi
- Calcolare precisamente il peso vivo totale presente
- Valutare preventivamente la quantità di acqua consumata
- Calcolare la quantità di p.attivo da utilizzare al dì

- Non miscelare più principi attivi se non si conoscono le possibili interazioni
- Controllare quotidianamente il consumo di soluzione
- Preparare la soluzione madre necessaria rispettando le indicazioni di stabilità dei p.a.
- Se necessario utilizzare un correttore di pH per migliorare l'utilizzazione del p.a.
- Controllare eventuali fenomeni di precipitazione utilizzando contenitori trasparenti
- Sanitizzare la linea e la pompa al termine di ogni ciclo di terapia e risciacquare con acqua pulita

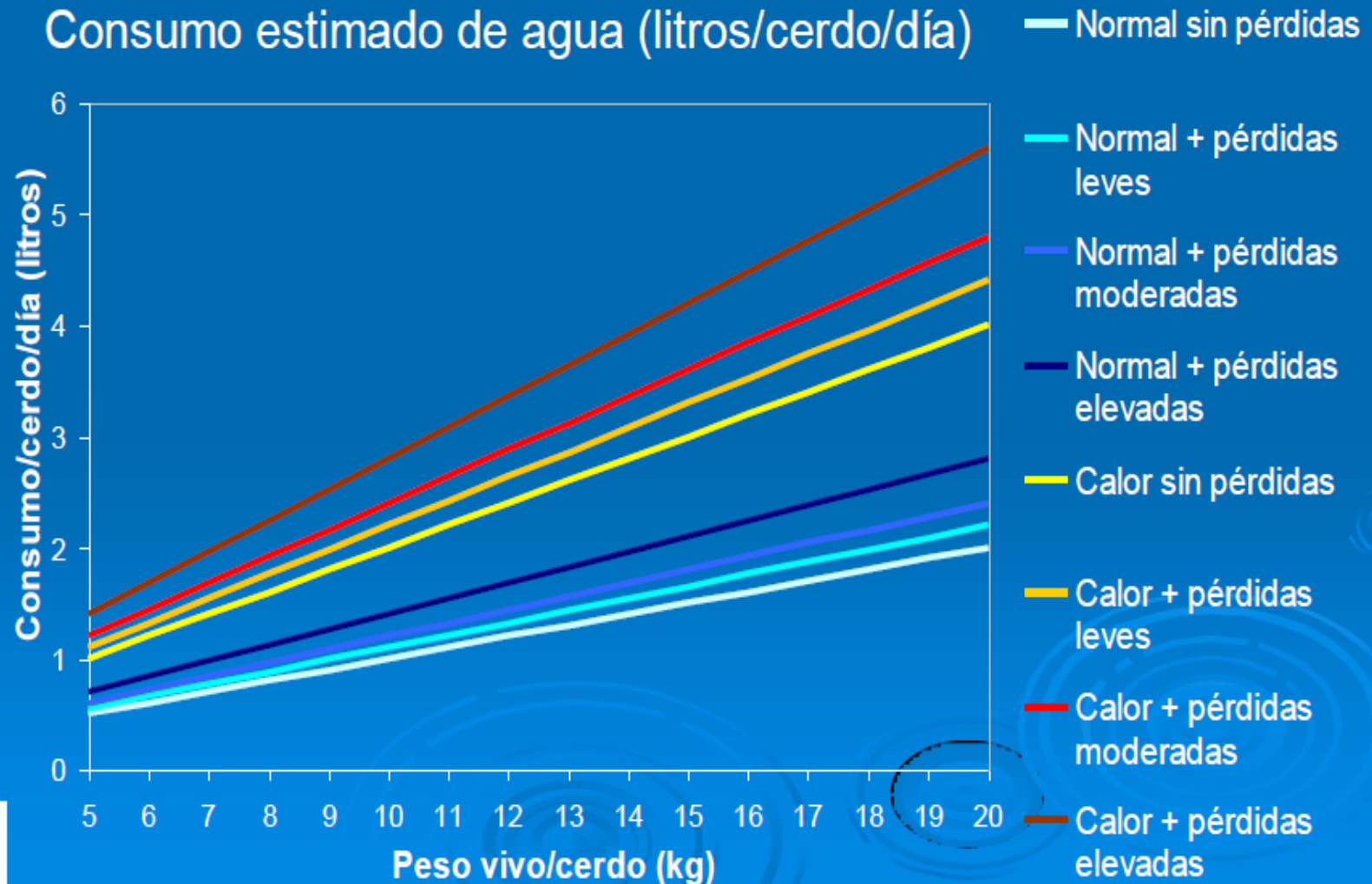
Mezcla de medicamentos solubles a pares y observaciones durante 24 h.

■ Precipitado ■ No precipitado

	Tetraciclina	Oxitetraciclina	Clortetraciclina	Clortetraciclina-Sulfametazina	Sulfametazina	Tiamulina
Ácido Acetilsalicílico	■	■	■	■	■	■
Salicilato Sódico	■	■	■	■	■	■
Amoxicilina	■	■	■	■	■	■
Trimetoprim-Sulfametoxazol	■	■	■	■	■	■
Penicilina G potasio	■	■	■	■	■	■
Neomicina 1	■	■	■	■	■	■
Neomicina 2	■	■	■	■	■	■
Tetraciclina	■	■	■	■	■	■
Oxitetraciclina	■	■	■	■	■	■
Clortetraciclina	■	■	■	■	■	■
Clortetraciclina-Sulfametazina	■	■	■	■	■	■

Fuente: Dorr PM, Madson D, Wayne S, et al. (2009). *J Swine Health Prod.* 2009;17(4):217-222.

El primer gran error es el desconocimiento del consumo real de agua de los animales a medicar.



Consumos de agua estimados en distintas clases de cerdos (l/día). Recopilación de varios autores

Autores	Tipo de cerdo o estado productivo						
	Lechones lactantes	Lechones destetados	Cerdos crecimiento	Cerdos cebo	Cerdas gestantes	Cerdas lactantes	Verracos
Pederson (1984)	1-2	1-5	5-10	5-10	12-20	25-35	8-10
Lumb (1998)	0,27	1,20	2,25	6,00	5-8	15-30	-
Cleary (1983)	-	-	3-7	7-12	12-15	18-23	12-15
Anderson (1984)	-	1,3-2,5	2,5-3,8	3,8-7,5	13-17	18-23	13-17
Almond (1995)	-	2,8	8-12	12-20	15-25	10-30	20
Patience (2005)	-	1-2,5	2,5-7	-	-	12-20	-
Carroll (2003)	1-2	1-5	8-12	12-20	12-25	10-35	8-20
Bpex (2008)	-	1-1,5	2-5	5-6	5-8	15-30	5-8
Shannon (2008)	1-2	1-5	5-10	10-20	12-20	20-60	10-20
Taylor (2006)	-	2-5	5-7	9-12	10-20	20-30	-
Muirhead (1997)	-	1-2,5	3,3	4,2	9-18	18-36	-
Forcada(1997)	1,2-1,5	2,25-2,5	3-5	6-8	5-8	10-30	5-8
Taylor DJ (1995)	0,3-0,5	1,5-2,0	-	6-12	10-20	25-40	-

Terapia in acqua di bevanda

Vantaggi

- Facilità di approvvigionamento
- Facilità di somministrazione
- Rapidità di intervento
- Possibilità di modulare il dosaggio o il p.a.
- Possibilità di trattare grandi numeri
- Possibilità di trattare suini disoressici
- Si evita la contaminazione del mangimificio, dei silo e delle linee

Svantaggi

- Spreco di acqua medicata
- Necessità di predisporre doppia linea dell'acqua se grandi numeri di suini.
- Costo più elevato del p.a.
- Uso non possibile in caso di alimentazione liquida
- Necessario predisporre e mantenere efficiente l'impianto
- Frequente possibilità di errori di dosaggio
- Tempo necessario per la preparazione delle prediluizioni

Terapia in mangime liquido

- Si utilizza la borlanda di alimentazione dei suini come veicolo per la somministrazione del farmaco.
- Di norma devono essere utilizzati medicinali solubili o liquidi registrati per l'uso in borlanda.
- Possono essere utilizzate premiscele medicamentose solo se specificatamente registrate per la somministrazione con mangime liquido.
- Utilizzo di mangime medicato in sospensione

Criteri d'impiego e biosicurezza:

- Non miscelare più principi attivi se non si conoscono le possibili interazioni
- Solubilità/miscibilità in acqua del MV;
- Qualità dell'acqua.
- pH soluzione (siero e acidificanti aggiunti).
- Pulizia della vasca e della linea di distribuzione prima e dopo la somministrazione.
- Gestione dei residui di broda medicata

Terapia in mangime liquido

Vantaggi

- Velocità di preparazione
- Mirata ad un gruppo
- Possibilità di trattare grandi gruppi
- Via non invasiva
- Poco rischiosa per l'operatore
- Dosaggi modulabili

Svantaggi

- Inattivazione enzimatica
- Inattivazione per acidità gastrica
- Effetti diretti su flora intestinale
- Modifica appetibilità
- Inefficace in presenza di patologie gastriche
- Inquinamento impianti
- Poco efficace se calo assunzione
- Interferenza con altri liquidi utilizzati

Terapia in mangime secco

- * E' la forma di terapia di massa più utilizzata nelle prime fasi le fasi di allevamento.
- * Utilizzata con sistemi meccanizzati o manuali di somministrazione.
- * Acquistato o autoprodotta in mangimificio aziendale.

Criteri d'impiego e biosicurezza:

- * Se mangime acquistato: identificazione dei silos di stoccaggio
- * Se mangime autoprodotta : contaminazione strutture del mangimificio e dei silos di stoccaggio che dovranno essere identificati
- * Adozione di un manuale HACCP (anche semplice ma personalizzato)
- * Controlli su omogeneità della miscelazione
- * Calcolo del dosaggio in base all'assunzione di mangime
- * Elevata produzione di polveri

Terapia con mangime secco

Vantaggi

- * Facilità di somministrazione
- * Medicazione di grandi gruppi
- * Medicazione di piccoli gruppi
- * Ampia scelta di p.a.
- * Elevata omogeneità della miscelazione del p.a.
- * Costo della premiscela

Svantaggi

- * Ridotta assunzione di mangime
- * Difficoltà di approvvigionamento di piccole quantità
- * Impossibilità di fare «scorte»
- * Adempimenti burocratici
- * Tempestività di intervento
- * Scarsa modulabilità del dosaggio e del p.a.
- * Possibili errori di somministrazione
- * Elevata polverosità

Conclusioni

- * Normativa italiana sul farmaco invariata negli ultimi 10 anni
- * Normativa sui mangimi medicati invariata negli ultimi 22 anni
- * Nuovo Regolamento Europeo ancora allo stato di bozza
- * Non esiste in Italia un reale controllo sull'utilizzo dei farmaci
- * Consumo del farmaco in costante calo:
 - Modificato approccio alla malattia ?
 - Costo del farmaco ?
 - Riduzione della marginalità ?
 - Riduzione del patrimonio zootecnico ?
- * A quando l'applicazione anche in Italia del DDI ?

Grazie e buon lavoro



www.swinevetgroup.it
silviozavattini@gmail.com