

DIRETTIVE

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 88,

considerando quanto segue:

- (1) Per essere immesso in commercio nella Comunità europea un medicinale veterinario deve formare oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'autorità competente. A tal fine, occorre presentare una domanda e un dossier contenente informazioni e documenti relativi ai risultati delle prove effettuate sul medicinale veterinario in questione.
- (2) L'allegato I della direttiva 2001/82/CE si prefigge di fissare i requisiti scientifici e tecnici dettagliati relativi alle prove di medicinali veterinari in base ai quali vanno valutate la qualità, l'innocuità e l'efficacia del medicinale veterinario. Nell'allegato figurano anche le istruzioni circa la presentazione e il contenuto del dossier da presentare a corredo della domanda di autorizzazione.
- (3) I requisiti scientifici e tecnici specificati nell'allegato I della direttiva 2001/82/CE devono essere adattati per tener conto del progresso scientifico e tecnico e in particolare di una serie di nuove disposizioni stabilite dalla recente legislazione. La presentazione e il contenuto del dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio devono essere migliorati per facilitare la valutazione e la migliore utilizzazione di talune parti del dossier che sono comuni a più medicinali veterinari.
- (4) Al fine di semplificare le attuali procedure di valutazione dei vaccini veterinari, sia per il rilascio di una prima

autorizzazione all'immissione in commercio, sia per le sue successive variazioni dovute a modifiche del processo di fabbricazione e dei test dei singoli antigeni utilizzati nei vaccini polivalenti, è opportuno introdurre, per i vaccini in cui intervengono vari antigeni, un nuovo sistema fondato sul concetto di un master file degli antigeni vaccini (Vaccine Antigen Master File, VAMF).

- (5) Per consentire l'autorizzazione di vaccini contro virus antigenicamente variabili, affinché la Comunità possa adottare tempestivamente le misure più efficaci contro la manifestazione o la propagazione di epizootie, è opportuno introdurre il concetto di dossier multiceppo. Una disposizione del genere garantirà nel contempo che le autorizzazioni all'immissione in commercio siano concesse in base a criteri scientifici oggettivi di qualità, innocuità ed efficacia.
- (6) Le misure di cui alla presente direttiva sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

L'allegato I alla direttiva 2001/82/CE è sostituito dal testo figurante nell'allegato della presente direttiva.

Articolo 2

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 6 settembre 2009. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni nonché una tavola di concordanza tra queste ultime e la presente direttiva.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

⁽¹⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1.

Articolo 3

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

Articolo 4

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 10 febbraio 2009.

Per la Commissione
Günter VERHEUGEN
Vicepresidente

ALLEGATO

«ALLEGATO I

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

INDICE

INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI	17
TITOLO I	
REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA	18
PARTE 1: SINTESI DEL DOSSIER	18
A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE	18
B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO	18
C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI	18
PARTE 2: INFORMAZIONI FARMACEUTICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) (QUALITÀ)	19
Principi e requisiti fondamentali	19
A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI	20
1. Composizione qualitativa	20
2. Terminologia usuale	20
3. Composizione quantitativa	20
4. Sviluppo dei medicinali	21
B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE	21
C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME	22
1. Requisiti generali	22
1.1. Sostanze attive	22
1.1.1. Sostanze attive descritte nelle farmacopee	23
1.1.2. Sostanze attive non descritte in una farmacopea	24
1.1.3. Caratteristiche fisico-chimiche in grado di modificare la biodisponibilità	24
1.2. Eccipienti	24
1.3. Contenitori e sistemi di chiusura del recipiente	25
1.3.1. Sostanza attiva	25
1.3.2. Prodotto finito	25
1.4. Sostanze di origine biologica	25
D. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE	26

E.	CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO	26
1.	Caratteristiche generali del prodotto finito	27
2.	Identificazione e dosaggio della/e sostanza/e attiva/e	27
3.	Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente	28
4.	Prove di innocuità	28
F.	PROVE DI STABILITÀ	28
1.	Sostanza/e attiva/e	28
2.	Prodotto finito	28
G.	ALTRE INFORMAZIONI	29
PARTE 3:	PROVE DI INNOCUITÀ E STUDIO DEI RESIDUI	29
A.	Prove di innocuità	29
	CAPO I: ESECUZIONE DELLE PROVE	29
1.	Identificazione precisa del prodotto e della/e sua/e sostanza/e attiva/e	29
2.	Farmacologia	30
2.1.	Farmacodinamica	30
2.2.	Farmacocinetica	30
3.	Tossicologia	30
3.1.	Tossicità per somministrazione unica	31
3.2.	Tossicità per somministrazioni ripetute	31
3.3.	Tolleranza nelle specie di destinazione	32
3.4.	Tossicità riproduttiva e dello sviluppo	32
3.4.1.	<i>Esame della funzione riproduttiva</i>	32
3.4.2.	<i>Studio della tossicità dello sviluppo</i>	32
3.5.	Genotossicità	32
3.6.	Cancerogenicità	33
3.7.	Deroghe	33
4.	Altri requisiti	33
4.1.	Studi speciali	33
4.2.	Proprietà microbiologiche dei residui	33
4.2.1.	<i>Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo</i>	33
4.2.2.	<i>Eventuali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti</i>	33
4.3.	Osservazioni sugli esseri umani	33
4.4.	Sviluppo della resistenza	34
5.	Sicurezza dell'utilizzatore	34

	6.	Valutazione del rischio ambientale	34
	6.1.	Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né consistenti in organismi geneticamente modificati	34
	6.2.	Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati	34
		CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI	34
	B.	Prove dei residui	35
		CAPO I: ESECUZIONE DELLE PROVE	35
	1.	Introduzione	35
	2.	Metabolismo e cinetica dei residui	36
	2.1.	Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)	36
	2.2.	Deplezione dei residui	36
	3.	Metodo di analisi dei residui	36
		CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI	37
	1.	Identificazione del prodotto	37
PARTE 4:		PROVE PRECLINICHE E CLINICHE	38
		CAPO I: REQUISITI PRECLINICI	38
	A.	Farmacologia	38
	A.1.	Farmacodinamica	38
	A.2.	Sviluppo della resistenza	38
	A.3.	Farmacocinetica	38
	B.	Tolleranza nelle specie animali di destinazione	39
		CAPO II: REQUISITI CLINICI	39
	1.	Principi generali	39
	2.	Esecuzione delle prove cliniche	40
		CAPO III: INFORMAZIONI E DOCUMENTI	40
	1.	Risultati delle prove precliniche	40
	2.	Risultati delle prove cliniche	41
		TITOLO II	
		REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA	43
PARTE 1:		SINTESI DEL FASCICOLO	43
	A.	INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE	43
	B.	RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO	43
	C.	RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI	43

PARTE 2:	INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE/MICROBIOLOGICHE (QUALITÀ)	44
A.	COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI	44
1.	Composizione qualitativa	44
2.	Terminologia usuale	44
3.	Composizione quantitativa	45
4.	Sviluppo del prodotto	45
B.	DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE	45
C.	PRODUZIONE E CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME	45
1.	Materie prime descritte nelle farmacopee	46
2.	Materie prime non descritte in una farmacopea	46
2.1.	Materie prime di origine biologica	46
2.2.	Materie prime di origine non biologica	47
D.	CONTROLLI DURANTE IL PROCESSO DI FABBRICAZIONE	47
E.	CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO	48
1.	Caratteristiche generali del prodotto finito	48
2.	Identificazione della/e sostanza/e attiva/e	48
3.	Titolo o efficacia del lotto	48
4.	Identificazione e dosaggio degli adiuvanti	48
5.	Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente	48
6.	Prove di innocuità	48
7.	Prova della sterilità e della purezza	48
8.	Umidità residua	49
9.	Inattivazione	49
F.	OMOGENEITÀ DEI LOTTI	49
G.	PROVE DI STABILITÀ	49
H.	ALTRE INFORMAZIONI	49
PARTE 3:	PROVE DI INNOCUITÀ	49
A.	INTRODUZIONE E PRESCRIZIONI GENERALI	49
B.	PROVE DI LABORATORIO	50
1.	Sicurezza della somministrazione di una dose unica	50
2.	Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva	50
3.	Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose	50
4.	Esame della funzione riproduttiva	51
5.	Esame delle funzioni immunologiche	51
6.	Requisiti speciali per i vaccini vivi	51
6.1.	Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino	51
6.2.	Diffusione all'interno dell'animale vaccinato	51

6.3.	Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati	51
6.4.	Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino	51
6.5.	Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici	51
7.	Sicurezza dell'utilizzatore	51
8.	Studio dei residui	52
9.	Interazione	52
C.	STUDI IN CAMPO	52
D.	VALUTAZIONE DEL RISCHIO AMBIENTALE	52
E.	VALUTAZIONE RICHIESTA PER I MEDICINALI VETERINARI CHE CONTENGONO O CONSISTONO IN ORGANISMI GENETICAMENTE MODIFICATI	53
PARTE 4:	PROVE DI EFFICACIA	53
	CAPO I:	53
	1. Principi generali	53
	2. Esecuzione delle prove	53
	CAPO II:	53
	A. Requisiti generali	53
	B. Prove di laboratorio	54
	C. Sperimentazioni in campo	54
PARTE 5:	INFORMAZIONI E DOCUMENTI	55
	A. INTRODUZIONE	55
	B. STUDI DI LABORATORIO	55
	C. STUDI IN CAMPO	56
PARTE 6:	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	57
 TITOLO III		
	REQUISITI PER DOMANDE SPECIFICHE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO	57
	1. Medicinali veterinari generici	57
	2. Medicinali veterinari di origine biologica simili	57
	3. Medicinali di impiego veterinario ben noto	58
	4. Medicinali veterinari ad associazione	59
	5. Domande con consenso informato	59
	6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali	59
	7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio	59
 TITOLO IV		
	REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI VETERINARI PARTICOLARI	59
	1. MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA	60
	2. MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI	60

INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

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

⁽¹⁾ GU L 228 del 17.8.1991, pag. 70.

⁽²⁾ GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44.

⁽³⁾ GU L 50 del 20.2.2004, pag. 28.

⁽⁴⁾ GU L 358 del 18.12.1986, pag. 1.

⁽⁵⁾ GU L 159 del 27.6.2003, pag. 1.

⁽⁶⁾ GU L 159 del 27.6.2003, pag. 24.

⁽⁷⁾ GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

⁽⁸⁾ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

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 è diviso in quattro titoli:

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

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

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

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

TITOLO I

REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

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

PARTE 1: SINTESI DEL DOSSIER

A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

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

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

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

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

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

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

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

C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

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

Ogni riassunto particolareggiato e critico viene elaborato in funzione dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Esso contiene una valutazione delle varie prove che costituiscono il dossier 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 ⁽¹⁾, il riassunto globale della qualità previsto dal modulo 2, sezione 2.3, dell'allegato suddetto può, se del caso, sostituire il riassunto relativo alla documentazione concernente la sostanza attiva.

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

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

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

Principi e requisiti fondamentali

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

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

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,
- 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 ⁽¹⁾.

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.

⁽¹⁾ GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18.

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

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

- per i preparati monodose, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel recipiente unitario, tenuto conto del volume utilizzabile, se del caso dopo ricostituzione,
- per i medicinali veterinari che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuti per goccia o nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato,
- per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per unità di misura.

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

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

4. Sviluppo dei medicinali

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

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE

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

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

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito,

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

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

1. Requisiti generali

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

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

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

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

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

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

1.1. Sostanze attive

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

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

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

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

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

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

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.

⁽¹⁾ GU L 226 del 22.9.1995, pag. 1.

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

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

È necessario fornire una documentazione intesa a dimostrare che le 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" ⁽¹⁾ 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'eccezionale 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. Vanno indicati i limiti di rilascio.

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

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

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

⁽¹⁾ GU C 24 del 28.1.2004, pag. 6.

1. Caratteristiche generali del prodotto finito

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

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

Inoltre, le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro sulla velocità di liberazione e di dissoluzione della o delle sostanze attive, salvo debita giustificazione. Tali studi sono effettuati anche nel caso di somministrazione per altra via, se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengono necessario.

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

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

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

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

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

Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione biologica in vitro o in vivo. Se possibile, tale prova deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di tolleranza. Nel caso in cui le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, la titolazione può essere effettuata in una fase intermedia della fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

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

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

Pertanto, 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), vanno inclusi nella parte 4 al fine di valutare la pertinenza dei risultati ottenuti negli studi tossicologici riguardo alla tossicità per le specie di destinazione.

3. Tossicologia

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

- 1) prove di base richieste per tutti i nuovi medicinali veterinari da utilizzare su animali che producono alimenti, al fine di valutare l'innocuità dei residui presenti negli alimenti destinati al consumo umano;
- 2) prove supplementari eventualmente necessarie a motivo di preoccupazioni specifiche di ordine tossicologico, ad esempio quelle associate alla struttura, alla classe e al modo d'azione della/e sostanza/e attiva/e;
- 3) prove speciali atte a contribuire all'interpretazione dei dati ottenuti con le prove di base o con le prove supplementari.

Gli studi sono svolti sulla/e sostanza/e attiva/e e non sul prodotto formulato. Ove siano necessari studi sul prodotto formulato, ciò viene precisato nel testo seguente.

3.1. *Tossicità per somministrazione unica*

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

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

Tali studi dovrebbero evidenziare gli effetti della tossicità acuta della sostanza nonché il periodo di tempo necessario alla loro manifestazione e remissione.

Gli studi da svolgere devono essere selezionati al fine di fornire informazioni sulla sicurezza degli utilizzatori, cioè, se è previsto che l'uomo possa essere esposto a quantità non trascurabili di medicinale veterinario per inalazione o per contatto con la pelle, le vie di esposizione devono essere studiate.

3.2. *Tossicità per somministrazioni ripetute*

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

In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari destinati esclusivamente ad animali che non producono alimenti, è sufficiente in genere effettuare uno studio di tossicità per somministrazione ripetuta su una specie di animale di laboratorio. Tale studio può essere sostituito da uno studio riguardante l'animale di destinazione. La frequenza e la via d'introduzione nonché la durata della prova devono essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.

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

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

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

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della 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. Vanno inoltre indicate tutte le alterazioni funzionali non previste. Nella parte 4 vanno inclusi i rapporti completi di tali studi.

3.4. Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

3.4.1. Esame della funzione riproduttiva

Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della fecondità maschile o femminile o eventuali effetti nocivi per la prole conseguenti alla somministrazione del medicinale veterinario o della sostanza in esame.

In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, l'esame della funzione riproduttiva va effettuato sotto forma di studio della riproduzione riguardante più generazioni, al fine di rilevare eventuali effetti sulla riproduzione dei mammiferi. Tali effetti riguardano la fertilità maschile e femminile, l'accoppiamento, la concezione, l'impianto, la capacità di portare a termine una gravidanza, il parto, l'allattamento, la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo della progenie dalla nascita 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 neoplastiche.

Occorre tener conto di qualsiasi specificità di specie conosciuta del meccanismo di tossicità, nonché qualsiasi differenza di metabolismo tra le specie utilizzate per le prove, le specie animali di destinazione e gli esseri umani.

Ove siano necessarie prove di cancerogenicità, sono in genere necessari uno studio di due anni sui ratti e uno studio di 18 mesi sui topi. Con una giustificazione scientifica adeguata, è possibile svolgere studi di cancerogenicità su una sola specie di roditori, preferibilmente sui ratti.

3.7. *Deroghe*

Nel caso di un medicinale veterinario destinato ad uso topico, si deve 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'immunosoppressione, 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 utilizzate come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione di tutti gli effetti osservati negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali negativi) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione dell'innocuità del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati di studi pubblicati; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne devono indicare i motivi.

4.4. Sviluppo della resistenza

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

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

5. Sicurezza dell'utilizzatore

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

6. Valutazione del rischio ambientale

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

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

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

- la specie animale di destinazione e il modo di utilizzazione proposto,
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali,
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti nell'ambiente da parte degli animali trattati, della sua presenza in tali escreti,
- 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 ⁽¹⁾.

Lo studio della deplezione dei residui si prefigge di determinare in quali condizioni e in quale misura residui, derivanti da tessuti edibili o da uova, latte o miele proveniente da animali trattati, possano persistere negli alimenti prodotti a partire da tali animali. Inoltre gli studi devono consentire la determinazione di un tempo d'attesa.

Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

- 1) la quantità dei residui del medicinale veterinario, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti edibili dell'animale trattato o nel latte, uova e/o miele da esso ottenuti e la durata di tale presenza;
- 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.

⁽¹⁾ GU L 224 del 18.8.1990, pag. 1.

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 vanno 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 vanno utilizzati principi statistici riconosciuti.

In caso di medicinali veterinari destinati soprattutto a potenziare la resa utile, si dovrà tener conto in modo particolare:

- 1) della resa della produzione animale;
- 2) della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);
- 3) del rendimento nutritivo e della crescita delle specie animali di destinazione;
- 4) dello stato di salute generale della specie animale di destinazione.

2. Esecuzione delle prove cliniche

Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere realizzate conformemente a un protocollo di prova particolareggiato.

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

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

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

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 1: SINTESI DEL FASCICOLO

A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

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

Occorre includere nel dossier le informazioni riguardo ai diluenti necessari alla preparazione del vaccino finale. Un medicinale veterinario ad azione immunologica è considerato come un prodotto unico, anche se più diluenti sono necessari per produrre preparazioni diverse del prodotto finale, la cui somministrazione può avvenire secondo vie o metodi diversi.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito e fabbricante (fabbricanti) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione e di controllo ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli presentati a supporto della domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

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

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

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

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

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

C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

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

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

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

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

Tutte le procedure di prova devono soddisfare i criteri necessari di analisi e di controllo della qualità delle materie prime e del prodotto finito e devono rappresentare procedure convalidate. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida. Il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La 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 vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca dell'attività dei costituenti, indicando ad esempio l'effetto immunologico su cui è basato il metodo di determinazione della dose.

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

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

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

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

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

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

In caso di utilizzazione di semenze di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non sono state modificate fino al massimo livello dei passaggi effettuati in fase di produzione.

Nel caso di vaccini vivi attenuati è necessario dimostrare la stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza.

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

Se necessario, devono essere forniti campioni della materia prima di origine biologica o dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

2.2. Materie prime di origine non biologica

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia comprendente i seguenti punti:

- la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici,
- la descrizione della materia prima, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea,
- la funzione della materia prima,
- i metodi di identificazione,
- le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

D. CONTROLLI DURANTE IL PROCESSO DI FABBRICAZIONE

1. Il dossier comprende informazioni relative ai controlli effettuati sui prodotti intermedi al fine di verificare la coerenza del processo di fabbricazione e il prodotto finale.
2. Nel caso di vaccini inattivati o detossificati, l'inattivazione o la detossificazione deve essere controllata nel corso della fabbricazione di ogni lotto subito dopo, per quanto possibile, il processo di inattivazione o di detossificazione e, se del caso, dopo neutralizzazione, ma prima della tappa successiva di fabbricazione.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Per tutte le prove occorre fornire una descrizione dettagliata delle tecniche di analisi del prodotto finito per consentire una valutazione della qualità.

Il dossier comprende informazioni circa i controlli del prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, nella farmacopea di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento di carattere chimico e biologico della Farmacopea europea. Le preparazioni e i materiali di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

1. Caratteristiche generali del prodotto finito

I controlli delle caratteristiche generali riguardano, 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 ad esami post mortem macroscopici e microscopici del sito d'iniezione. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali deve protrarsi finché non vi sia la certezza che le reazioni siano cessate definitivamente; la sua durata non può comunque essere inferiore a 14 giorni a partire della data dalla somministrazione.

Questo studio può far parte dello studio sulle dosi ripetute di cui al punto 3 oppure tralasciato se i risultati dello studio sul sovradosaggio non hanno fatto registrare segni di reazioni sistemiche o locali.

2. Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva

Soltanto i medicinali veterinari ad azione immunologica richiedono una prova sul sovradosaggio.

Un sovradosaggio del medicinale veterinario ad azione immunologica viene somministrato per ogni via di somministrazione raccomandata agli animali delle categorie più sensibili della specie di destinazione, a meno che non venga motivata la selezione della via più sensibile di altre simili. In caso di medicinali veterinari ad azione immunologica somministrati per iniezione, la dose e la/le via/e di somministrazione viene scelta per tener conto del volume massimo che può essere somministrato per ogni iniezione. Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni dalla somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri criteri obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Se del caso, questi studi includono esami post mortem macroscopici e microscopici del sito di iniezione, qualora ciò non sia stato effettuato conformemente al punto 1.

3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose

Nel caso di medicinali veterinari ad azione immunologica da somministrare più di una volta, come parte di un modello di base di vaccinazione, occorre effettuare uno studio sulla somministrazione ripetuta di una dose in modo da individuare eventuali effetti negativi derivanti da tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie cui è destinato il farmaco (ad esempio, determinate razze, gruppi di età), mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

4. Esame della funzione riproduttiva

Tale studio va effettuato qualora dai dati emergano elementi atti a far sospettare che la materia prima da cui viene ricavato il prodotto rappresenti un pericolo. In tal caso va esaminata la resa riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per la via di somministrazione più adatta; dovranno inoltre essere studiati gli effetti nocivi sulla prole nonché gli effetti teratogenici e abortivi.

Questi studi possono formare parte degli studi sull'innocuità di cui ai punti 1, 2, 3 o degli studi sul terreno di cui alla sezione C.

5. Esame delle funzioni immunologiche

Qualora il medicinale veterinario ad azione immunologica sia suscettibile d'influenzare il sistema immunitario dell'animale vaccinato o della sua prole, è necessario effettuare adeguate prove delle funzioni immunologiche.

6. Requisiti speciali per i vaccini vivi

6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino

La trasmissione dell'agente immunologico dagli animali vaccinati a quelli non vaccinati deve essere esaminata impiegando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare tale trasmissione. Potrebbe essere inoltre necessario studiare la trasmissione a specie animali diverse da quelle di destinazione, che siano particolarmente ricettive all'agente immunologico di un vaccino vivo.

6.2. Diffusione all'interno dell'animale vaccinato

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni nasali o altre al fine di individuare la presenza dell'organismo (se del caso). Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in particolare nei siti più propizi alla sua riproduzione. Nel caso di vaccini vivi per zoonosi ai sensi della direttiva 2003/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹⁾ 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.

⁽¹⁾ GU L 325 del 12.12.2003, pag. 31.

8. Studio dei residui

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Peraltro, qualora nella fabbricazione del medicinale veterinario ad azione immunologica vengano utilizzati coadiuvanti e/o conservanti, occorre tener conto della possibilità che eventuali residui restino negli alimenti. Se del caso, occorre esaminare gli effetti di tali residui.

Deve essere proposto un tempo di attesa, la cui durata sarà giustificata in base ai risultati dello studio dei residui.

9. Interazione

Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali veterinari ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare l'innocuità dell'associazione e descrivere eventuali interazioni conosciute con medicinali veterinari.

C. STUDI IN CAMPO

Salvo giustificazione, i risultati di studi di laboratorio devono essere completati da dati ricavati da studi in campo, utilizzando lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Negli stessi studi in campo occorre studiare tanto l'innocuità quanto l'efficacia.

D. VALUTAZIONE DEL RISCHIO AMBIENTALE

Obiettivo della valutazione del rischio ambientale è quello di esaminare gli effetti dannosi che l'impiego del prodotto può provocare sull'ambiente e di scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

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

- delle specie animali di destinazione e delle modalità di impiego proposte,
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali,
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti,
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

In caso di agenti immunologici del vaccino vivo che potrebbero essere zoonotici, è necessario valutare il rischio per gli esseri umani.

Se le conclusioni della prima fase indicano la possibilità di un'esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase e valutare il/i rischio/i potenziale/i che il medicinale veterinario può comportare per l'ambiente. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).

E. VALUTAZIONE RICHIESTA PER I MEDICINALI VETERINARI CHE CONTENGONO O CONSISTONO IN ORGANISMI GENETICAMENTE MODIFICATI

Nel caso di medicinali veterinari che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati, la domanda dev'essere inoltre accompagnata dai documenti di cui all'articolo 2 e alla parte C della direttiva 2001/18/CE.

PARTE 4: PROVE DI EFFICACIA

CAPO I

1. Principi generali

Queste prove servono a dimostrare o a confermare l'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del prodotto devono essere convalidate dai risultati di prove specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Esecuzione delle prove

Tutte le prove di efficacia devono essere svolte secondo un protocollo particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione del protocollo di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove di efficacia.

Salvo giustificazione contraria, le prove sul terreno devono essere effettuate conformemente ai principi fissati della buona pratica clinica.

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

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

CAPO II

A. Requisiti generali

1. La scelta degli antigeni o agenti immunologici del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizootologici.
2. Le prove di efficacia effettuate in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali di controllo non trattati, a meno che ciò non sia giustificato per il benessere degli animali e per il fatto che l'efficacia può essere dimostrata altrimenti.

In generale, tali prove di laboratorio devono essere integrate con sperimentazioni svolte in condizioni reali, in particolare con animali testimoni non trattati.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti. L'investigatore deve dimostrare la validità di tutte le tecniche interessate.

È indispensabile presentare tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie cui è destinato il farmaco per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino (se del caso). Salvo giustificazione, l'inizio e la durata dell'immunità devono essere stabilite e supportate da dati sperimentali.
4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.
5. Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescante o sinergico del medicinale veterinario ad azione immunologica o il suo contributo all'efficacia del sistema.
6. La dose impiegata deve corrispondere alla quantità di prodotto raccomandata nelle modalità di utilizzazione e il lotto utilizzato per le prove di efficacia dev'essere prelevato da uno o più lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 della domanda.
7. Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare l'efficacia dell'associazione e descrivere qualsiasi altra interazione conosciuta con altri medicinali veterinari. Un'utilizzazione concomitante o simultanea può essere autorizzata purché sia supportata da studi adeguati.
8. Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.
9. Per i vaccini destinati a consentire di distinguere gli animali vaccinati dagli animali infettati (vaccini marcatori) e per i quali le dichiarazioni di efficacia si basano su prove diagnostiche in vitro, occorre fornire dati sufficienti su tali prove per consentire un'adeguata valutazione della presunta natura connessa alla proprietà dei marcatori.

B. Prove di laboratorio

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante "challenge" in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale cui è destinato il farmaco alle condizioni d'impiego raccomandate. Nei limiti del possibile le condizioni nelle quali il "challenge" è realizzato devono riprodurre le condizioni d'infezione naturali. Occorre fornire precisazioni circa il ceppo del "challenge" e la sua pertinenza.

Salvo giustificazione, per i vaccini vivi occorre utilizzare lotti con il minimo titolo o efficacia. Per gli altri prodotti occorre utilizzare, salvo giustificazione, lotti con il minimo contenuto attivo.

2. Se possibile, si deve specificare e documentare il sistema immunitario (classi di immunoglobuline locali/generali, a mediazione cellulare/umorali) che viene messo in moto in seguito alla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata.

C. Sperimentazioni in campo

1. Salvo giustificazione, i risultati delle prove di laboratorio vanno completati con dati di studi in campo, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nello stesso studio in campo occorre esaminare tanto l'innocuità quanto l'efficacia.
2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

PARTE 5: INFORMAZIONI E DOCUMENTI

A. INTRODUZIONE

Il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 3 e 4, nonché un sommario e citazioni bibliografiche dettagliate. Tale sommario deve contenere una discussione obiettiva di tutti i risultati ottenuti e condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Occorre indicare e discutere qualsiasi omissione di prove.

B. STUDI DI LABORATORIO

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

- 1) un sommario;
- 2) il nome dell'organismo che ha effettuato le prove;
- 3) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie o della razza degli animali; della loro categoria, origine, identità e del loro numero, delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate (precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici e/o da anticorpi specifici e indicando il tipo e la quantità degli eventuali additivi contenuti nell'alimentazione); della posologia, della via e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati e della relativa motivazione;
- 4) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- 5) in caso di animali trattati e ove necessario, indicare se hanno ricevuto il prodotto di prova oppure un altro prodotto autorizzato nella Comunità;
- 6) tutte le osservazioni collettive ed individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard); i valori dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, microfotografie, ecc.;
- 7) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;
- 8) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;
- 9) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- 10) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;
- 11) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi dal prodotto in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso della prova;
- 12) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

C. STUDI IN CAMPO

Le informazioni riguardanti tali prove devono essere sufficientemente dettagliate affinché possa essere formulato un giudizio obiettivo. Esse comprendono:

- 1) un sommario;
- 2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;
- 3) luogo e data di somministrazione, codice di identità che può essere correlato al nome e all'indirizzo del proprietario del/degli animale/i;
- 4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;
- 5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- 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; vanno fornite copie.

TITOLO III

REQUISITI PER DOMANDE SPECIFICHE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**1. Medicinali veterinari generici**

Le domande basate sull'articolo 13 (medicinali veterinari generici) contengono i dati di cui alle parti 1 e 2 del titolo I del presente allegato, una valutazione dei rischi per l'ambiente e dati attestanti che il medicinale ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale veterinario di riferimento, nonché dati comprovanti la bioequivalenza con il medicinale di riferimento. Se il medicinale veterinario di riferimento è un medicinale biologico, occorre rispettare le condizioni di documentazione di cui alla sezione 2 per medicinali veterinari biologici simili.

Per i medicinali veterinari generici i riassunti dettagliati e critici relativi all'innocuità e all'efficacia devono concentrarsi in particolare sui seguenti elementi:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile,
- un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze,
- una valutazione degli studi di bioequivalenza o una giustificazione dei motivi per i quali gli studi non sono stati effettuati conformemente agli orientamenti/linee guida fissati,
- eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente; tali dati includono la prova che non vi è una modifica delle proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche della parte terapeuticamente attiva e/o della tossicità, che potrebbe influenzare il profilo innocuità/efficacia.

Ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicata e/o da studi complementari.

Per i medicinali veterinari generici destinati ad essere somministrati per via intramuscolare, subcutanea o transdermica, occorre fornire i seguenti dati supplementari:

- la prova che l'equivalenza o meno della deplezione dei residui a partire dal sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla deplezione dei residui,
- la prova della tolleranza presso l'animale destinatario sul sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla tolleranza degli animali di destinazione.

2. Medicinali veterinari di origine biologica simili

Conformemente all'articolo 13, paragrafo 4, ove un medicinale veterinario di origine biologica simile a un medicinale veterinario di origine biologica di riferimento non soddisfa le condizioni figuranti nella definizione del medicinale generico, le informazioni da fornire non devono limitarsi alle parti 1 e 2 (dati farmaceutici, chimici e biologici), completati da dati relativi alla bioequivalenza e alla biodisponibilità. In questo caso, occorre fornire dati supplementari, in particolare circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto.

- Il tipo e la quantità di dati supplementari (tossicologici, altri dati sull'innocuità e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.
- A motivo della diversità dei medicinali veterinari di origine biologica, l'autorità competente determina gli studi necessari previsti nelle parti 3 e 4, tenendo conto del carattere specifico di ognuno dei medicinali veterinari di origine biologica.

I principi generali da applicare saranno trattati in orientamenti/linee guida da adottare da parte dell'Agenzia, tenendo conto delle caratteristiche del medicinale veterinario di origine biologica interessato. Se il medicinale veterinario di origine biologica di riferimento ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

3. Medicinali di impiego veterinario ben noto

Per i medicinali veterinari la/e cui sostanza/e attiva/e ha/hanno avuto un "impiego veterinario ben noto" ai sensi dell'articolo 13 *bis* e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta le parti 1, 2 e 3 descritte nel titolo I del presente allegato.

Per le parti 3 e 4 una bibliografia scientifica particolareggiata deve coprire tutti gli aspetti dell'innocuità e dell'efficacia.

Per dimostrare l'impiego veterinario ben noto, vanno applicate le regole specifiche di cui sotto.

3.1. I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale veterinario sono d'impiego veterinario ben noto sono:

- a) l'arco di tempo durante il quale una sostanza attiva è stata utilizzata;
- b) gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza attiva;
- c) il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza attiva (in base alla letteratura scientifica pubblicata);
- d) la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego ben noto di sostanze diverse. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego veterinario ben noto è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale veterinario.

3.2. La documentazione presentata dal richiedente deve riguardare tutti gli aspetti della valutazione dell'innocuità e/o dell'efficacia del prodotto per l'indicazione proposta sulla specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte. Essa deve comprendere o far 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. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenuti nella pertinente monografia della Farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

c) Controlli del medicinale finito

I requisiti generali di qualità si applicano ai medicinali veterinari omeopatici finiti. Qualsiasi eccezione dev'essere debitamente giustificata dal richiedente.

Vanno identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del prodotto finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/dinamizzazione da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

Parte 3

Le disposizioni della parte 3 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 17, paragrafo 1, della presente direttiva con la specifica seguente, fatte salve le disposizioni del regolamento (CEE) n. 2377/90 per le sostanze incluse nei materiali di partenza omeopatici destinati ad essere somministrati a specie animali produttrici di alimenti.

Ogni informazione mancante va giustificata: ad esempio, occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.»
