



Consiglio
dell'Unione europea

Bruxelles, 17 settembre 2014
(OR. en)

**Fascicolo interistituzionale:
2014/0257 (COD)**

**13289/14
ADD 1**

**AGRILEG 185
VETER 87
PHARM 70
MI 665
CODEC 1838
IA 2**

PROPOSTA

Origine:	Jordi AYET PUIGARNAU, Direttore, per conto del Segretario Generale della Commissione europea
Destinatario:	Uwe CORSEPIUS, Segretario Generale del Consiglio dell'Unione europea
n. doc. Comm.:	COM(2014) 558 final ANNEXES 1 to 4
Oggetto:	ALLEGATI della proposta di REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO relativo ai medicinali veterinari

Si trasmette in allegato, per le delegazioni, il documento COM(2014) 558 final ANNEXES 1 to 4.

All.: COM(2014) 558 final ANNEXES 1 to 4



Bruxelles, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

ALLEGATI

della proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

relativo ai medicinali veterinari

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

ALLEGATI
della proposta di
REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
relativo ai medicinali veterinari

ALLEGATO I

Informazioni amministrative di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera a)

1. Richiedente

- 1.1. Nome o ragione sociale e indirizzo o sede sociale del responsabile dell'immissione del prodotto sul mercato
- 1.2. Nome e indirizzo del/i fabbricante/i
- 1.3. Nome e indirizzo dei siti coinvolti nelle diverse fasi di fabbricazione
- 1.4. Nome e indirizzo dell'importatore, se del caso

2. Identificazione del medicinale veterinario

- 2.1. Denominazione proposta del medicinale veterinario
- 2.2. Sostanze attive
- 2.3. Dosaggio
- 2.4. Forma farmaceutica
- 2.5. Via di somministrazione
- 2.6. Metodo di somministrazione
- 2.7. Specie di destinazione

3. Informazioni sulla fabbricazione e sulla farmacovigilanza

- 3.1. Prova dell'esistenza di un'autorizzazione di fabbricazione
- 3.2. Numero d'identificazione o di riferimento del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza

4. Informazioni sul prodotto

- 4.1. Bozza del riassunto delle caratteristiche del prodotto redatta in conformità all'articolo 30
- 4.2. Descrizione della presentazione finale del prodotto, compresi il confezionamento e l'etichettatura
- 4.3. Bozza del testo con le informazioni che saranno fornite sul confezionamento primario ed esterno e sul foglietto illustrativo in conformità agli articoli da 9 a 14 del presente regolamento

5. Altre informazioni

- 5.1. L'elenco dei paesi in cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario
- 5.2. Le copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto previste nei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri, se del caso
- 5.3. L'elenco dei paesi in cui è stata presentata o rifiutata una domanda
- 5.4. L'elenco dei paesi in cui il medicinale veterinario sarà immesso sul mercato, se del caso
- 5.5. Le relazioni critiche di esperti sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia

ALLEGATO II

Requisiti tecnici di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera b)

Parte 1 - Requisiti tecnici per i medicinali veterinari diversi dai prodotti biologici

1.1. INTRODUZIONE

La documentazione tecnica comprende una descrizione dettagliata e completa delle prove, degli studi e delle sperimentazioni condotti o indicati come riferimento, nonché dei metodi utilizzati. I dati sono pertinenti e di qualità sufficiente a dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario.

I dati sono sufficienti per stabilire:

- la posologia del medicinale veterinario per le varie specie animali, la sua forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la sua durata di conservazione;
- le eventuali misure precauzionali e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale veterinario, per la sua somministrazione agli animali o per lo smaltimento dei rifiuti, insieme ad un'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale veterinario potrebbe comportare per l'ambiente e la sanità pubblica e animale;
- il tempo di attesa in caso di medicinali veterinari destinati a specie da produzione alimentare;
- le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e gli eventi avversi.

La domanda contiene una descrizione dei metodi di prova utilizzati dal fabbricante, i risultati delle prove farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) e delle prove di innocuità, incluse le prove per valutare i rischi potenziali che il medicinale comporta per l'ambiente. Inoltre, vanno presentati anche i risultati delle prove dei residui, degli studi preclinici e delle sperimentazioni cliniche.

Se del caso, vanno presentati studi contenenti informazioni sui rischi diretti o indiretti per la salute umana, la sicurezza alimentare o la salute degli animali, connessi all'impiego del prodotto antimicrobico negli animali, nonché una valutazione degli effetti delle misure di attenuazione dei rischi proposte dal richiedente per limitare lo sviluppo di una resistenza agli antimicrobici.

Le prove farmacologiche, tossicologiche, dei residui e di innocuità sono effettuate in conformità ai principi relativi alla buona pratica di laboratorio (BPL) stabiliti nelle direttive 2004/10/CE¹ e 2004/9/CE² del Parlamento europeo e del Consiglio.

¹ Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44).

Il fascicolo contiene la valutazione del rischio ambientale connesso al rilascio di medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM) ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE. Le informazioni sono presentate in conformità alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE.

Gli esperimenti su animali che sono diversi dalle sperimentazioni cliniche sono eseguiti in conformità alla direttiva 2010/63/UE.

La domanda contiene, se necessario, informazioni relative al sistema di farmacovigilanza.

Per le domande presentate mediante procedura centralizzata devono essere utilizzati, per la presentazione del fascicolo, i formati messi a disposizione dall'Agenzia.

1.2. DOCUMENTAZIONE SULLA QUALITÀ

1.2.1. PRINCIPI E REQUISITI DI BASE

I dati sulla qualità comprendono, per le sostanze attive e per il medicinale veterinario finito, le seguenti informazioni:

- la descrizione del processo di fabbricazione,
- la caratterizzazione e le proprietà,
- le procedure e i requisiti per il controllo della qualità,
- la stabilità,
- la descrizione della composizione,
- lo sviluppo del medicinale veterinario.

Tutte le procedure di prova soddisfano i criteri di analisi e di controllo della qualità dei materiali di partenza e del prodotto finito. Occorre fornire i risultati degli studi di convalida.

È necessario presentare informazioni che descrivano tutte le procedure di prova utilizzate in modo sufficientemente dettagliato, affinché le prove possano essere riprodotte nei controlli effettuati su richiesta delle autorità competenti; tutti gli apparecchi e le attrezzature speciali utilizzati vanno descritti in modo sufficientemente dettagliato.

Occorre indicare le formule dei reattivi di laboratorio, aggiungendo, se necessario, il metodo di preparazione. Se le procedure di prova sono descritte nella farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro, la descrizione delle procedure di prova può essere sostituita da un riferimento dettagliato alla farmacopea in questione.

Se pertinente, va utilizzato il materiale di riferimento chimico e biologico della farmacopea europea. Qualora siano state utilizzate altre norme e preparazioni di riferimento, occorre identificarle e descriverle dettagliatamente.

² Direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) (GU L 50 del 20.2.2004, pag. 28).

Se in un medicinale per uso umano autorizzato conformemente alla direttiva 2001/83/CE è stata inclusa una sostanza attiva del medicinale veterinario, un riassunto generale relativo alla qualità di cui all'allegato I, modulo 2, punto 2.3, di tale direttiva può sostituire la documentazione relativa alla sostanza attiva o al prodotto, a seconda dei casi.

Se l'autorità competente ha annunciato pubblicamente che le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche per il prodotto finito possono essere incluse nel fascicolo soltanto nel formato del documento tecnico comune (CTD - *Common Technical Document*), il riassunto critico dettagliato dei risultati delle prove farmaceutiche richiesto per la fabbricazione del medicinale veterinario può essere presentato nel formato del riassunto generale relativo alla qualità.

Se una domanda riguarda mercati limitati, è possibile utilizzare il formato CTD senza l'accordo preventivo delle autorità competenti.

1.2.2. REQUISITI RELATIVI AGLI INSIEMI DI DATI SULLA QUALITÀ

A. Composizione qualitativa e quantitativa

- A 1. Composizione qualitativa del medicinale veterinario
- A 2. Composizione qualitativa del contenitore e della sua chiusura
- A 3. Terminologia usuale
- A 4. Composizione quantitativa
- A 5. Sviluppo dei medicinali

B. Descrizione del metodo di fabbricazione

C. Controllo dei materiali di partenza

- C. 1. Sostanze attive
 - i) Sostanze attive elencate nelle farmacopee
 - ii) Sostanze attive non elencate in una farmacopea
 - iii) Caratteristiche fisico-chimiche in grado di modificare la biodisponibilità
- C. 2. Eccipienti

Occorre presentare una documentazione che dimostri che le sostanze coloranti destinate ad essere incluse nei medicinali veterinari soddisfano i requisiti della direttiva 2009/35/CE del

Parlamento europeo e del Consiglio³, fuorché nel caso in cui la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguardi alcuni medicinali veterinari ad uso topico, ad esempio collari insetticidi e marchi auricolari.

Va presentata una documentazione che dimostri che le sostanze coloranti utilizzate soddisfano i requisiti di purezza stabiliti nella direttiva 2008/128/CE della Commissione⁴.

C. 3. Sistemi di chiusura dei contenitori

i) Sostanza attiva

ii) Prodotto finito

C. 4. Sostanze di origine biologica

D. Prove di controllo eseguite in fasi intermedie del processo di fabbricazione

E. Prove sul prodotto finito

E. 1. Caratteristiche generali del prodotto finito

E. 2. Identificazione e saggio della o delle sostanze attive

E. 3. Identificazione e saggio dei componenti dell'eccipiente

E. 4. Prove di innocuità

F. Prove di stabilità

F. 1. Sostanza/e attiva/e

F. 2. Prodotto finito

1.3. DOCUMENTAZIONE SULLA SICUREZZA

1.3.1. PRINCIPI E REQUISITI DI BASE

La documentazione sulla sicurezza comprende una valutazione dei seguenti elementi:

³ Direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 aprile 2009, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (GU L 109 del 30.4.2009, pag. 10).

⁴ Direttiva 2008/128/CE della Commissione, del 22 dicembre 2008, che stabilisce i requisiti di purezza specifici per le sostanze coloranti per uso alimentare (GU L 6 del 10.1.2009, pag. 20).

- a) la potenziale tossicità del medicinale veterinario e qualsiasi rischio di effetti indesiderati che possono verificarsi alle condizioni di impiego previste negli animali; tali effetti vanno valutati in relazione alla gravità della condizione patologica in questione;
- b) i possibili effetti nocivi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario o della sostanza attiva negli alimenti ottenuti da animali trattati e qualsiasi difficoltà che tali residui possono creare nella trasformazione industriale degli alimenti;
- c) i rischi potenziali che possono derivare dall'esposizione dell'uomo al medicinale veterinario in qualsiasi fase del ciclo di vita di tale medicinale;
- d) i rischi potenziali per l'ambiente derivanti dall'impiego del medicinale veterinario;
- e) i rischi potenziali connessi allo sviluppo di una resistenza antimicrobica.

La documentazione sulla sicurezza dimostra che nella programmazione degli studi preclinici e delle sperimentazioni cliniche e nella valutazione dei risultati sono state utilizzate procedure matematiche e statistiche. Inoltre, vanno fornite informazioni sul potenziale terapeutico del prodotto e sui pericoli connessi con il suo impiego.

In alcuni casi può essere necessario sottoporre a prove i metaboliti del composto originario, se questi rappresentano i residui in causa.

Un eccipiente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico è trattato come una sostanza attiva.

Se il medicinale veterinario è destinato all'uso in animali da produzione alimentare, la documentazione sui residui dimostra:

- a) in quale misura e per quanto tempo i residui del medicinale veterinario o dei suoi metaboliti rimangono nei tessuti commestibili dell'animale trattato o nel latte, nelle uova e/o nel miele da esso ottenuti;
- b) la possibilità di stabilire tempi di attesa ragionevoli che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento;
- c) che i metodi analitici utilizzati nello studio della deplezione dei residui sono sufficientemente convalidati per fornire la necessaria garanzia che i dati presentati sui residui siano una base adeguata per determinare un tempo di attesa.

Occorre presentare una valutazione del rischio ambientale riguardo agli eventuali effetti indesiderati che l'impiego del medicinale veterinario può avere sull'ambiente e al rischio di tali effetti. La valutazione indica anche le misure precauzionali che possono essere necessarie per ridurre tale rischio.

Normalmente tale valutazione è eseguita in due fasi. La prima fase della valutazione è effettuata in ogni caso, mentre la seconda viene effettuata se necessario. I particolari della valutazione sono forniti conformemente agli orientamenti stabiliti. La valutazione indica la

potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a una tale esposizione, tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:

- a) le specie animali di destinazione e il tipo di impiego proposto,
- b) il metodo di somministrazione, in particolare il probabile grado di penetrazione diretta del prodotto nell'ambiente,
- c) la possibile escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti nell'ambiente da parte degli animali trattati, la sua persistenza in tali escreti,
- d) lo smaltimento del medicinale veterinario inutilizzato o del prodotto di scarto.

Nella seconda fase va condotta un'ulteriore indagine specifica sulla sorte e sugli effetti del prodotto su particolari ecosistemi, conformemente agli orientamenti stabiliti. Occorre prendere in considerazione il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto e le informazioni disponibili sulle proprietà fisiche/chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche della/e sostanza/e in questione, compresi i metaboliti.

1.3.2. REQUISITI RELATIVI AGLI INSIEMI DI DATI SULLA SICUREZZA

a. Prove di innocuità

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

A 2. Farmacologia

A. 2.1 Farmacodinamica

A 2.2. Farmacocinetica

A 3. Tossicologia

A 3.1. Tossicità per somministrazione unica

A 3.2. Tossicità per somministrazioni ripetute

A 3.3. Tolleranza nelle specie di destinazione

A 3.4. Tossicità riproduttiva, compresa la tossicità per lo sviluppo

A 3.4.1. Studio degli effetti sulla riproduzione

A 3.4.2. Studio della tossicità per lo sviluppo

A 3.5. Genotossicità

A 3.6. Cancerogenicità

A 4. Altri requisiti

A 4.1. Proprietà microbiologiche dei residui (potenziali effetti sulla flora intestinale dell'uomo, potenziali effetti sui microrganismi utilizzati per la trasformazione industriale degli alimenti)

A 4.2. Osservazioni sugli esseri umani

A 4.3. Sviluppo della resistenza

A 5. Innocuità per gli utilizzatori

A 6. Valutazione del rischio ambientale

A 6.1. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né costituiti da organismi geneticamente modificati

A 6.2. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati

B. Prove dei residui

B. 1. Metabolismo e cinetica dei residui

B. 1.1. Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)

B. 1.2. Deplezione dei residui

B. 2. Metodo di analisi dei residui

1.4. DOCUMENTAZIONE SULL'EFFICACIA

1.4.1. PRINCIPI E REQUISITI DI BASE

È necessario includere il risultato di studi preclinici e sperimentazioni cliniche.

Gli studi preclinici evidenziano l'attività farmacologica e la tolleranza del prodotto.

Le sperimentazioni cliniche dimostrano o confermano l'efficacia del medicinale veterinario, secondo la posologia e la via di somministrazione, e ne precisano le indicazioni e le controindicazioni in relazione a specie, età, razza e sesso, le istruzioni per l'uso nonché gli eventuali eventi avversi che esso può causare.

I risultati sperimentali sono confermati da dati ottenuti in condizioni normali di campo.

Le sperimentazioni cliniche sono effettuate con animali di controllo (sperimentazioni cliniche controllate), tranne nei casi in cui sia giustificato effettuarle senza tali animali. I risultati ottenuti sull'efficacia sono confrontati con quelli delle specie animali di destinazione che hanno ricevuto un medicinale veterinario autorizzato nell'Unione per le stesse indicazioni e per l'impiego nelle stesse specie animali di destinazione, oppure un placebo o nessun trattamento. Tutti i risultati ottenuti, positivi o negativi, sono comunicati.

Nella redazione del protocollo, nell'analisi e nella valutazione delle sperimentazioni cliniche si applicano principi statistici consolidati, tranne in casi giustificati.

Tutte le sperimentazioni cliniche veterinarie sono effettuate conformemente a un protocollo dettagliato della sperimentazione.

Le sperimentazioni cliniche di campo sono eseguite conformemente a principi consolidati di buona pratica clinica e ai principi di sostituzione, riduzione e perfezionamento della sperimentazione su animali.

Prima dell'inizio di una sperimentazione di campo, occorre ottenere e documentare il consenso informato del proprietario degli animali che saranno utilizzati nella sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali è informato per iscritto riguardo alle conseguenze della partecipazione alla sperimentazione per la successiva eliminazione degli animali trattati o per il loro impiego in alimenti. Una copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, è allegata alla documentazione sulla sperimentazione.

Salvo nel caso in cui venga effettuata una sperimentazione di campo in cieco, si applicano per analogia le disposizioni sull'etichettatura dei preparati destinati ad essere impiegati nelle sperimentazioni veterinarie di campo. In ogni caso, l'etichettatura reca la dicitura "esclusivamente per sperimentazioni veterinarie di campo", in caratteri chiari e indelebili.

1.4.2. REQUISITI RELATIVI AGLI INSIEMI DI DATI SULL'EFFICACIA

A. Requisiti preclinici

- A 1. Studi che dimostrano l'attività farmacologica
- A 2. Studi che dimostrano i meccanismi farmacodinamici alla base dell'effetto terapeutico
- A 3. Studi che dimostrano il principale profilo farmacocinetico
- A 4. Studi che dimostrano l'innocuità per l'animale di destinazione
- A 5. Studi che analizzano le resistenza

Eventuali risultati imprevisti ottenuti nel corso delle prove vanno spiegati in modo dettagliato.

B. Requisiti clinici

- B. 1. Composizione dei lotti di prodotto utilizzati
- B. 2. Tolleranza della specie di destinazione
- B. 3. Informazioni bibliografiche

PARTE 2 - Requisiti tecnici per i medicinali veterinari biologici

2.1. INTRODUZIONE

La documentazione tecnica comprende una descrizione dettagliata e completa degli studi effettuati o menzionati nonché dei metodi utilizzati. Occorre assicurarsi che i dati disponibili siano pertinenti e di qualità sufficiente per soddisfare i requisiti.

I dati presentati sono sufficienti per stabilire:

- la posologia per le varie specie animali cui è destinato il medicinale veterinario, la sua forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione nonché la durata di conservazione proposta;
- la motivazione delle eventuali misure precauzionali e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale veterinario, per la sua somministrazione agli animali o per lo smaltimento dei rifiuti, insieme ad un'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale veterinario potrebbe comportare per l'ambiente, la sanità pubblica e animale;
- l'indicazione del tempo di attesa in caso di medicinali veterinari destinati a specie da produzione alimentare;
- le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e gli eventi avversi.

La domanda contiene una descrizione dei metodi di prova utilizzati dal fabbricante, i risultati delle prove farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) e prove di innocuità, comprese le prove che valutano i rischi potenziali che il medicinale comporta per l'ambiente. Occorre esaminare tali effetti e prendere in considerazione, caso per caso, disposizioni specifiche volte a limitarli. Inoltre, vanno presentati anche i risultati delle prove dei residui, degli studi preclinici e delle sperimentazioni cliniche.

Le prove farmacologiche e tossicologiche e le prove dei residui e di innocuità sono eseguite conformemente alle disposizioni relative alla buona pratica di laboratorio (BPL) di cui alle direttive 2004/10/CE e 2004/9/CE.

Gli esperimenti su animali che sono diversi dalle sperimentazioni cliniche sono eseguiti in conformità alla direttiva 2010/63/UE.

Nel fascicolo è fornita la valutazione del rischio ambientale connesso al rilascio di medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM) ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE. Le informazioni sono presentate in conformità alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE.

La domanda contiene, se necessario, informazioni relative al sistema di farmacovigilanza.

Per le domande presentate mediante procedura centralizzata devono essere utilizzati, per la presentazione del fascicolo, i formati messi a disposizione dall'Agenzia.

2.2. DOCUMENTAZIONE SULLA QUALITÀ

2.2.1. PRINCIPI E REQUISITI DI BASE

Tutte le procedure di prova analitica devono essere descritte in modo sufficientemente dettagliato, in modo da permettere la ripetizione delle prove qualora necessario (ad esempio da parte di un laboratorio ufficiale). Tutte le procedure devono essere convalidate dal richiedente e i risultati degli studi di convalida devono essere comunicati.

Le domande relative ai medicinali immunologici contengono informazioni sui diluenti necessari per la preparazione del vaccino finale.

Un medicinale veterinario immunologico è considerato un prodotto unico, anche se è richiesto più di un diluente per produrre diverse preparazioni del prodotto finale, che possono essere somministrate per vie e con metodi diversi. I diluenti possono essere imballati insieme con i flaconi di vaccino oppure separatamente.

2.2.2. REQUISITI RELATIVI AGLI INSIEMI DI DATI SULLA QUALITÀ

A. Composizione qualitativa e quantitativa

A 1. Composizione qualitativa

A 2. Terminologia usuale

A 3. Composizione quantitativa

A 4. Sviluppo del prodotto

A 5. Contenitori

B. Descrizione del metodo di fabbricazione

C. Produzione e controllo dei materiali di partenza

C. 1. Materiali di partenza elencati nelle farmacopee

C. 2. Materiali di partenza non elencati in una farmacopea

C. 2.1. Materiali di partenza di origine biologica

C. 2.2. Materiali di partenza di origine non biologica

C. 2.3. Misure specifiche concernenti la prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali

D. Prove di controllo nel corso del processo di fabbricazione

E. Prove di controllo sul prodotto finito

- E. 1. Caratteristiche generali del prodotto finito
- E. 2. Identificazione della o delle sostanze attive
- E. 3. Titolo o efficacia del lotto
- E. 4. Identificazione e saggio degli adiuvanti
- E. 5. Identificazione e saggio dei componenti dell'eccipiente
- E. 6. Prove di innocuità
- E. 7. Prova di sterilità e purezza
- E. 8. Umidità residua
- E. 9. Inattivazione

F. Conformità tra i vari lotti

F. Prove di stabilità

H. Altre informazioni sugli organismi geneticamente modificati

2.3. DOCUMENTAZIONE SULLA SICUREZZA

2.3.1. PRINCIPI E REQUISITI DI BASE

Le prove di innocuità sono effettuate sulle specie di destinazione.

Tali prove mettono in evidenza i rischi potenziali del medicinale veterinario biologico che possono presentarsi alle condizioni proposte di impiego negli animali. Tali rischi sono valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del prodotto. I relativi studi sono accompagnati da certificati di conformità alla buona pratica di laboratorio.

La documentazione sulla sicurezza è utilizzata per valutare i rischi potenziali che possono derivare dall'esposizione dell'uomo al medicinale veterinario, ad esempio durante la somministrazione all'animale.

Se i medicinali veterinari immunologici sono costituiti da organismi viventi, in particolare da organismi che potrebbero essere secreti da animali vaccinati, occorre valutare il rischio potenziale per gli animali non vaccinati della stessa specie o di altre specie potenzialmente esposte. In caso di ceppi di vaccini vivi che possono essere zoonotici, occorre valutare il rischio per l'uomo.

La valutazione del rischio ambientale esamina i potenziali effetti nocivi che l'impiego del prodotto può avere sull'ambiente ed indica eventuali misure precauzionali che possono essere necessarie per ridurre tali rischi.

Normalmente tale valutazione è eseguita in due fasi. I particolari della valutazione sono forniti in conformità agli orientamenti stabiliti. La prima fase della valutazione è effettuata in ogni caso ed indica la potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a una tale esposizione, tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:

- le specie animali di destinazione e il tipo d'impiego proposto,
- il metodo di somministrazione, in particolare il probabile grado di penetrazione diretta del prodotto nell'ambiente,
- la possibile escrezione del prodotto e delle sue sostanze attive nell'ambiente da parte degli animali trattati, la persistenza in tali escreti,
- lo smaltimento del prodotto inutilizzato o di scarto.

Se le conclusioni della prima fase indicano una potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente procede alla seconda fase e valuta il o i rischi potenziali che il medicinale veterinario può presentare per l'ambiente. Se necessario, si effettuano ulteriori indagini sull'impatto del prodotto su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici e organismi diversi da quelli di destinazione.

2.3.2. REQUISITI RELATIVI AGLI INSIEMI DI DATI SULLA SICUREZZA

A. Studi preclinici

- A 1. Innocuità della somministrazione di una dose
- A 2. Innocuità della somministrazione di una dose eccessiva
- A 3. Innocuità della somministrazione ripetuta di una dose
- A 4. Esame della funzione riproduttiva
- A 5. Esame delle funzioni immunologiche
- A 6. Requisiti speciali per i vaccini vivi
- A 6.1. Trasmissione del ceppo del vaccino

- A 6.2. Diffusione nell'animale vaccinato
- A 6.3. Reversione alla virulenza dei vaccini attenuati
- A 6.4. Proprietà biologiche del ceppo del vaccino
- A 6.5. Ricombinazione o riassortimento genomico dei ceppi
- A 7. Innocuità per gli utilizzatori
- A 8. Prove dei residui
- A 9. Interazioni con altri medicinali veterinari

B. Sperimentazioni cliniche

C. Valutazione del rischio ambientale

D. Valutazione richiesta per i medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati

2.4. DOCUMENTAZIONE SULL'EFFICACIA

2.4.1. PRINCIPI E REQUISITI DI BASE

Tutti gli studi sull'efficacia sono condotti secondo un protocollo dettagliato seguito scrupolosamente, che va registrato per iscritto prima dell'inizio dello studio. L'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta di dati, la documentazione e la verifica delle sperimentazioni sull'efficacia richiedono procedure scritte prestabilite e sistematiche.

Tutti gli studi e le sperimentazioni sull'efficacia sono descritti in modo sufficientemente dettagliato affinché possano essere riprodotti in sperimentazioni o studi controllati, effettuati su richiesta delle autorità competenti.

Gli studi sull'efficacia effettuati in laboratorio sono sperimentazioni controllate con animali di controllo non trattati, a meno che ciò non sia giustificato per motivi di benessere degli animali e l'efficacia possa essere dimostrata diversamente. In generale questi studi di laboratorio sono basati su sperimentazioni effettuate in condizioni di campo, in particolare su animali di controllo non trattati.

2.4.2. REQUISITI RELATIVI AGLI INSIEMI DI DATI SULL'EFFICACIA

A. Studi preclinici

A 1. Dati di qualità sui lotti di prodotto utilizzati

A 2. Descrizione dello studio

B. Sperimentazioni cliniche

B. 1. Dati qualitativi sui lotti di prodotto utilizzati

B. 2. Descrizione della sperimentazione

C. Informazioni bibliografiche

2.5. MASTER FILE SULL'ANTIGENE DEL VACCINO

Per master file sull'antigene del vaccino si intende una parte distinta del fascicolo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino, che contiene tutte le informazioni rilevanti sulla qualità riguardo a ciascuna sostanza attiva compresa nel medicinale veterinario. Tale parte distinta può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o combinati, presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.6. FASCICOLI MULTICEPPO

Per i vaccini contro l'afta epizootica, l'influenza aviaria e la febbre catarrale va presentato un fascicolo multiceppo.

Per fascicolo multiceppo si intende un fascicolo unico contenente i dati rilevanti per una valutazione scientifica unica e approfondita delle diverse opzioni di ceppi o combinazioni di ceppi, che consente l'autorizzazione di vaccini contro virus variabili a livello antigenico.

PARTE 3 - Requisiti tecnici per i medicinali veterinari omeopatici

3.1. INTRODUZIONE

I requisiti indicati nella parte 1 si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 88 con le seguenti modifiche.

3.2. QUALITÀ

3.2.1. TERMINOLOGIA

Il nome latino del ceppo omeopatico descritto nel fascicolo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è conforme al titolo latino della farmacopea europea o, in sua mancanza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Se opportuno, vanno forniti i nomi tradizionali utilizzati in ciascuno Stato membro.

3.2.2. CONTROLLO DEI MATERIALI DI PARTENZA

Le informazioni dettagliate e i documenti allegati alla domanda riguardanti i materiali di partenza, cioè tutti i materiali utilizzati dalla prima fase di produzione del ceppo omeopatico fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito, sono integrati con dati complementari sul ceppo omeopatico.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutti i materiali di partenza e alle materie prime nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto omeopatico finito. Se è presente un componente tossico, va controllato possibilmente nella diluizione finale. Se tuttavia ciò non fosse possibile a causa dell'elevata diluizione, il componente tossico va controllato normalmente in una fase precedente. Ogni fase del processo di fabbricazione, dai materiali di partenza fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto finito, deve essere descritta dettagliatamente.

Se sono comprese diluizioni, le fasi di diluizione si svolgono conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici indicati nella monografia pertinente della farmacopea europea o, in sua mancanza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

3.2.3. PROVE DI CONTROLLO SUL MEDICINALE FINITO

Qualsiasi eccezione ai requisiti generali di qualità è debitamente giustificata dal richiedente.

Occorre effettuare l'identificazione e il saggio di tutti i costituenti che possono avere un effetto tossicologico. Se può essere dimostrato che non è possibile effettuare l'identificazione e/o il saggio di tutti i costituenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, la qualità va dimostrata mediante la convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

3.2.4. PROVE DI STABILITÀ

È necessario dimostrare la stabilità del prodotto finito. I dati sulla stabilità dei ceppi omeopatici sono generalmente trasferibili alle diluizioni o dinamizzazioni da essi ottenute. Se non è possibile alcuna identificazione o saggio della sostanza attiva a causa del grado di diluizione, possono essere utilizzati i dati sulla stabilità della forma farmaceutica.

3.3. SICUREZZA

Le prescrizioni in merito alla sicurezza figuranti nella parte 1 si applicano alla registrazione dei medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 88, fatte salve le disposizioni del

regolamento (CE) n. 470/2009 per le sostanze incluse nei ceppi omeopatici destinati alla somministrazione a specie animali da produzione alimentare.

Qualsiasi informazione mancante va giustificata; ad esempio, occorre fornire una spiegazione dei motivi per i quali la dimostrazione di un livello di sicurezza accettabile possa essere accettata nonostante la mancanza di alcuni studi.

ALLEGATO III

Requisiti per i fascicoli abbreviati e ridotti delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Medicinali veterinari generici

Le domande relative ai medicinali veterinari generici contengono la documentazione di cui all'allegato I, dati sulla qualità e dati che dimostrano che il medicinale ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa nelle sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale veterinario di riferimento, nonché dati comprovanti la bioequivalenza con il medicinale di riferimento.

Tutte le forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica.

Qualsiasi asserzione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o desunta dalle proprietà del medicinale e/o del suo gruppo terapeutico va discussa in rassegne e sommari clinici o non clinici e comprovata dalla letteratura pubblicata e/o da studi complementari.

Nell'ambito della domanda, vanno presentate le seguenti informazioni:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile,
- un riassunto delle impurità presenti nei lotti della/e sostanza/e attiva/e e delle impurità del medicinale finito (ed eventualmente i prodotti di decomposizione formati durante la conservazione), di cui si propone l'impiego nel medicinale, insieme a una valutazione di tali impurità,
- una valutazione degli studi di bioequivalenza o una spiegazione dei motivi per cui gli studi non sono stati effettuati,
- se del caso, il richiedente fornisce dati supplementari per dimostrare l'equivalenza delle proprietà di sicurezza ed efficacia dei diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata; tali dati comprendono la prova che non vi sono cambiamenti nella farmacocinetica o farmacodinamica della parte terapeuticamente attiva e/o nella tossicità, che potrebbero influire sul profilo della sicurezza/efficacia.

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

— le prove di una deplezione equivalente o differente dei residui dal sito di somministrazione, eventualmente corroborate da studi adeguati sulla deplezione dei residui,

— le prove della tolleranza dell'animale di destinazione per quanto riguarda il sito di somministrazione, eventualmente corroborate da studi adeguati sulla tolleranza degli animali di destinazione.

2. Medicinali veterinari biologici simili

Se un medicinale veterinario biologico che è simile a un medicinale veterinario biologico di riferimento non soddisfa le condizioni indicate nella definizione del medicinale generico, le informazioni da fornire non si limitano ai dati farmaceutici, chimici e biologici, completati da dati sulla bioequivalenza e la biodisponibilità. In tali casi vanno forniti dati supplementari, in particolare sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

3. Domande basate sui dati bibliografici

Per i medicinali veterinari le cui sostanze attive sono di "uso veterinario ben consolidato" ai sensi dell'articolo 20, con un'efficacia documentata e un livello accettabile di sicurezza, è richiesto quanto segue:

A. le informazioni elencate nell'allegato I,

B. i dati qualitativi,

C. una bibliografia scientifica dettagliata relativa a tutti gli aspetti della sicurezza e dell'efficacia,

D. l'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi costituenti.

Non è consentito fare riferimento alla letteratura scientifica in conformità al paragrafo 1 se la domanda prevede una nuova indicazione di una sostanza di uso ben consolidato.

Le relazioni di valutazione pubblicate dall'Agenzia a seguito dell'esame delle domande di limiti massimi di residui a norma del regolamento (CE) n. 470/2009 possono essere utilizzate come letteratura scientifica adeguata ai sensi del paragrafo 1, in particolare allo scopo di dimostrare la sicurezza della sostanza attiva.

4. Medicinali veterinari ad associazione

Per i prodotti veterinari ad associazione vanno forniti i dati indicati nell'allegato II. Non è necessario presentare studi sulla sicurezza e sull'efficacia di ciascuna sostanza attiva. È tuttavia possibile includere informazioni sulle singole sostanze nella domanda per un'associazione fissa.

La presentazione di dati per ogni singola sostanza attiva, unitamente alle prove richieste di innocuità per gli utilizzatori, a studi sulla deplezione dei residui e a studi clinici sul medicinale ad associazione fissa, può essere considerata una giustificazione adeguata per l'omissione di dati sul medicinale ad associazione, in base a motivi di benessere animale ed evitare un'inutile sperimentazione sugli animali, a meno che si sospetti un'interazione che comporta un aumento della tossicità.

Se del caso, vanno fornite informazioni sui siti di fabbricazione e la valutazione dell'innocuità degli agenti estranei.

5. Domande basate sul consenso informato

Le domande basate sull'articolo 19 contengono i dati indicati nell'allegato I, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario originale abbia dato al richiedente il consenso per fare riferimento al fascicolo dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione. In tal caso non è necessario presentare sintesi dettagliate e critiche sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia.

6. Documentazione per le domande in circostanze eccezionali

Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa a determinate condizioni e con restrizioni specifiche che impongono al richiedente di adottare procedure specifiche, in particolare per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario, qualora, come disposto all'articolo 22, egli possa dimostrare di non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza in condizioni d'impiego normali.

ALLEGATO IV

TAVOLA DI CONCORDANZA

Direttiva 2001/82/CE

Direttiva 2001/82/CE	Il presente regolamento
Articolo 1	Articolo 4
Articolo 2, paragrafo 1	Articolo 2, paragrafo 1
Articolo 2, paragrafo 2	Articolo 3
Articolo 2, paragrafo 3	Articolo 2, paragrafi 2, 3 e 4
Articolo 3	Articolo 2, paragrafo 4
Articolo 4, paragrafo 2	Articolo 120
Articolo 5	Articolo 5
Articolo 6	Articolo 7, paragrafo 4
Articolo 7	Articolo 119
Articolo 8	Articoli 119 e 121
Articolo 9	Articolo 8
Articolo 10	Articolo 115
Articolo 11	Articoli 116 e 117
Articolo 12	Articolo 7
Articolo 13, paragrafo 1	Articolo 16
Articolo 13, paragrafi 2, 3 e 4	Articolo 18
Articolo 13 bis	Articolo 20
Articolo 13 ter	Articolo 17
Articolo 13 quater	Articolo 19
Articolo 14	Articolo 30
Articolo 16	Articolo 88

Articolo 17	Articolo 89
Articolo 18	Articolo 90
Articolo 19	Articolo 88
Articolo 20	Articolo 88
Articolo 21, paragrafo 1	Articolo 42, paragrafo 1
Articolo 21, paragrafo 2	Articolo 43
Articolo 22	Articolo 45
Articolo 23	Articolo 23, 24
Articolo 24	Articolo 25
Articolo 25	Articolo 28
Articolo 26, paragrafo 3	Articolo 22
Articolo 27	Articolo 55
Articolo 27 bis	Articolo 53
Articolo 27 ter	Articolo 58
Articolo 28	Articolo 5, paragrafo 2
Articolo 30	Articolo 32
Articolo 31	Articolo 142
Articolo 32	Articolo 46, 48
Articolo 33	Articolo 49
Articolo 35	Articolo 84
Articolo 36	Articolo 85
Articolo 37	Articolo 86
Articolo 38	Articolo 87
Articolo 39	Articolo 58
Articolo 44	Articolo 91
Articolo 45	Articolo 92
Articolo 46	Articolo 93
Articolo 47	Articolo 93

Articolo 48	Articolo 96
Articolo 50	Articolo 98
Articolo 51	Articolo 92
Articolo 52	Articolo 100
Articolo 53	Articolo 100
Articolo 55	Articolo 100
Articolo 56	Articolo 102
Articolo 58	Articolo 9, 10
Articolo 59	Articolo 11
Articolo 60	Articolo 10, paragrafo 3
Articolo 61	Articolo 13
Articolo 65	Articolo 104, 105
Articolo 66	Articolo 107
Articolo 67	Articolo 29
Articolo 68	Articolo 109
Articolo 69	Articolo 112
Articolo 70	Articolo 114
Articolo 71	Articolo 113
Articolo 72	Articolo 74
Articolo 73	Articolo 74
Articolo 74	Articolo 78
Articolo 75	Articolo 78
Articolo 76	Articolo 75
Articolo 78, paragrafo 2	Articolo 131
Articolo 80	Articolo 125
Articolo 81	Articolo 129
Articolo 83	Articolo 132

Articolo 84	Articolo 133
Articolo 85, paragrafo 3	Articoli 123 e 124
Articolo 87	Articolo 79, paragrafo 2
Articolo 88	Articolo 7, paragrafo 7
Articolo 95	Articolo 8, paragrafo 2
Articolo 95 bis	Articolo 122