

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) 2021/805 DELLA COMMISSIONE
dell'8 marzo 2021
che modifica l'allegato II del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio
(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 146, paragrafo 2,

considerando quanto segue:

- (1) È opportuno aggiornare sostanzialmente i requisiti di cui all'allegato II del regolamento (UE) 2019/6, che ha ripreso i requisiti relativi al dossier di cui all'allegato I della direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾, in quanto il regolamento non ha aggiornato tali requisiti al momento dell'abrogazione della direttiva. I requisiti relativi al dossier di cui all'allegato I della direttiva 2001/82/CE erano stati aggiornati da ultimo nel 2009. L'allegato II dovrebbe quindi essere modificato per tenere conto dei progressi e degli sviluppi scientifici avvenuti dal 2009, compresi gli orientamenti internazionali della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (VICH) e dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e le norme dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE).
- (2) È inoltre opportuno stabilire i requisiti per i medicinali veterinari biologici e per i medicinali veterinari per terapie innovative introdotti come nuove categorie di medicinali veterinari dal regolamento (UE) 2019/6. Per tali prodotti si dovrebbero definire requisiti tecnici specifici da presentare al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.
- (3) Riconoscendo che la resistenza antimicrobica ai medicinali è un problema sanitario crescente nell'Unione e in tutto il mondo, il regolamento (UE) 2019/6 ha introdotto disposizioni giuridiche specifiche volte a limitare il rischio di sviluppo di resistenza antimicrobica ai medicinali. È pertanto opportuno introdurre requisiti tecnici specifici per i medicinali veterinari antimicrobici.
- (4) Il presente regolamento dovrebbe applicarsi a decorrere dal 28 gennaio 2022 conformemente all'articolo 153, paragrafo 3, del regolamento (UE) 2019/6.
- (5) Occorre pertanto modificare di conseguenza il regolamento (UE) 2019/6,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

L'allegato II del regolamento (UE) 2019/6 è sostituito dal testo che figura nell'allegato del presente regolamento.

Articolo 2

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

Esso si applica a decorrere dal 28 gennaio 2022.

⁽¹⁾ GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43.

⁽²⁾ Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1).

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

Fatto a Bruxelles, l'8 marzo 2021

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN

ALLEGATO

«ALLEGATO II

REQUISITI DI CUI ALL'ARTICOLO 8, PARAGRAFO 1, LETTERA B)

Indice

SEZIONE I	PRINCIPI E REQUISITI GENERALI	11
I.1.	Principi generali	11
I.2.	Requisiti di composizione del dossier	11
I.2.1.	Parte 1: sintesi del dossier	11
I.2.2.	Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)	12
I.2.3.	Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)	13
I.2.4.	Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)	13
I.2.5.	Requisiti dettagliati per i diversi tipi di medicinali veterinari o dossier di autorizzazione all'immissione in commercio	14
SEZIONE II	REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DAI MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI	14
II.1.	Parte 1: sintesi del dossier	14
II.2.	Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)	14
II.2A.	Descrizione del prodotto	14
II.2A1.	Composizione qualitativa e quantitativa	14
II.2A2.	Sviluppo del prodotto	16
II.2B.	Descrizione del metodo di fabbricazione	16
II.2C.	Produzione e controllo dei materiali di partenza	16
II.2C1.	Sostanze attive	17
II.2C1.1.	Sostanze attive elencate nelle farmacopee	18
II.2C1.2.	Sostanze attive non elencate in una farmacopea	18
II.2C1.3.	Caratteristiche fisico-chimiche in grado di incidere sulla biodisponibilità	18
II.2C2.	Eccipienti	19
II.2C3.	Confezionamento (contenitori e sistemi di chiusura)	19
II.2C3.1.	Sostanza attiva	19
II.2C3.2.	Prodotto finito	19
II.2C4.	Sostanze di origine biologica	20
II.2D.	Prove di controllo effettuate su intermedi isolati durante il processo di fabbricazione	20
II.2E.	Prove di controllo del prodotto finito	20
II.2E1.	Caratteristiche generali del prodotto finito	21
II.2E2.	Identificazione e dosaggio delle sostanze attive	21
II.2E3.	Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente	21
II.2E4.	Controlli microbiologici	21
II.2E5.	Omogeneità tra i lotti	21
II.2E6.	Altri controlli	22

II.2F. Prova di stabilità	22
II.2F1. Sostanze attive	22
II.2F2. Prodotto finito	22
II.2G. Altre informazioni	23
II.3 Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)	23
II.3 A. Prove di sicurezza	23
II.3A1. Identificazione precisa del prodotto e delle sue sostanze attive	24
II.3A2. Farmacologia	24
II.3A2.1 Farmacodinamica	24
II.3A2.2 Farmacocinetica	25
II.3A3. Tossicologia	25
II.3A4. Altri requisiti	26
II.3 A.4.1. Studi speciali	26
II.3 A.4.2. Osservazioni sugli esseri umani	26
II.3 A.4.3. Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli esseri umani	27
II.3A5. Sicurezza dell'utilizzatore	27
II.3A6. Valutazione del rischio ambientale	27
II.3B. Studi di residui	28
II.3B1. Identificazione del prodotto	28
II.3B2. Deplezione dei residui (metabolismo e cinetica dei residui)	28
II.3B3. Metodo di analisi dei residui	29
II.4. Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)	29
II.4 A. Studi preclinici	29
II.4A1. Farmacologia	29
II.4 A.1.1. Farmacodinamica	29
II.4 A.1.2. Farmacocinetica	29
II.4A2. Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli animali	30
II.4A3. Determinazione e conferma della dose	30
II.4A4. Tolleranza nelle specie animali di destinazione	30
II.4B. Sperimentazioni cliniche	31
II.4B1. Principi generali	31
II.4B2. Documentazione	31
II.4AB2.1. Risultati degli studi preclinici	31
II.4AB2.2. Risultati delle sperimentazioni cliniche	32

SEZIONE III REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI	32
SEZIONE IIIa REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI DIVERSI DAI MEDICINALI VETERINARI IMMUNOLOGICI	33
IIIa.1. Parte 1: sintesi del dossier	33
IIIa.2. Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)	33
IIIa.2A. Descrizione del prodotto	33
IIIa.2A1. Composizione qualitativa e quantitativa	33
IIIa.2A2. Sviluppo del prodotto	34
IIIa.2A3. Caratterizzazione	34
IIIa.2A3.1. Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche	34
IIIa.2A3.2. Impurezze	35
IIIa.2B. Descrizione del metodo di fabbricazione	35
IIIa.2C. Produzione e controllo dei materiali di partenza	35
IIIa.2C1. Materiali di partenza elencati nelle farmacopee	36
IIIa.2C2. Materiali di partenza non elencati in una farmacopea	36
IIIa.2C2.1. Materiali di partenza di origine biologica	36
IIIa.2C2.2. Materiali di partenza di origine non biologica	37
IIIa.2D. Prove di controllo durante il processo di fabbricazione	37
IIIa.2E. Prove di controllo del prodotto finito	38
IIIa.2E1 Specifiche del prodotto finito	38
IIIa.2E2 Descrizione dei metodi e convalida delle prove di rilascio	38
IIIa.2E3. Norme o materiali di riferimento	39
IIIa.2F. Omogeneità tra i lotti	39
IIIa.2F1. Sostanza attiva	39
IIIa.2F2. Prodotto finito	39
IIIa.2G. Prove di stabilità	39
IIIa.2H. Altre informazioni	40
IIIa.3. Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)	40
IIIa.3 A. Prove di sicurezza	41
IIIa.3A1. Identificazione precisa del prodotto e delle sue sostanze attive:	41
IIIa.3A2. Farmacologia	41
IIIa.3A2.1. Farmacodinamica	42
IIIa.3A2.2. Farmacocinetica	42
IIIa.3A3. Tossicologia	42
IIIa.3A3.1. Tossicità per somministrazione unica	42
IIIa.3A3.2. Tossicità per somministrazioni ripetute	42

IIIa.3A3.3. Tolleranza nelle specie di destinazione	43
IIIa.3A3.4. Tossicità riproduttiva, compresa la tossicità per lo sviluppo	43
IIIa.3A3.5. Genotossicità	43
IIIa.3A3.6. Cancerogenicità	43
IIIa.3A3.7. Eccezioni	43
IIIa.3A4. Altri requisiti	44
IIIa.3A4.1. Studi speciali	44
IIIa.3A4.2. Osservazioni sugli esseri umani	44
IIIa.3A4.3. Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli esseri umani	44
IIIa.3A5. Sicurezza dell'utilizzatore	45
IIIa.3A6. Valutazione del rischio ambientale	45
IIIa.3A6.1. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né costituiti da organismi geneticamente modificati	45
IIIa.3A6.2. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati	45
IIIa.3B. Studi di residui	46
IIIa.3B1. Identificazione del prodotto	46
IIIa.3B2. Deplezione dei residui	46
IIIa.3B3. Metodo di analisi dei residui	46
IIIa.4. Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)	47
IIIa.4 A. Studi preclinici	47
IIIa.4A1. Farmacologia	47
IIIa.4A1.1. Farmacodinamica	47
IIIa.4A1.2. Farmacocinetica	47
IIIa.4A2. Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli animali	48
IIIa.4A3. Determinazione e conferma della dose	48
IIIa.4A4. Tolleranza nelle specie animali di destinazione	48
IIIa.4B. Sperimentazioni cliniche	48
IIIa.4B1. Principi generali	48
IIIa.4B2. Documentazione	49
IIIa.4B2.1. Risultati degli studi preclinici	49
IIIa.4B2.2. Risultati delle sperimentazioni cliniche	49

SEZIONE IIIb REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI IMMUNOLOGICI	50
IIIb.1. Parte 1: sintesi del dossier	50
IIIb.2. Parte 2: Documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici e microbiologici)	50
IIIb.2.A. Descrizione del prodotto	50
IIIb.2.A1. Composizione qualitativa e quantitativa	50
IIIb.2.A2. Sviluppo del prodotto	51
IIIb.2.B. Descrizione del metodo di fabbricazione	52
IIIb.2.C. Produzione e controllo dei materiali di partenza	52
IIIb.2.C1. Materiali di partenza elencati nelle farmacopee	53
IIIb.2.C2. Materiali di partenza non elencati in una farmacopea	53
IIIb.2.C2.1. Materiali di partenza di origine biologica	53
IIIb.2.C2.2. Materiali di partenza di origine non biologica	54
IIIb.2.D. Prove di controllo durante il processo di fabbricazione	54
IIIb.2.E. Prove di controllo del prodotto finito	55
IIIb.2.F. Omogeneità tra i lotti	56
IIIb.2.G. Prove di stabilità	56
IIIb.2.H. Altre informazioni	57
IIIb.3. Parte 3: Documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)	57
IIIb.3 A. Requisiti generali	57
IIIb.3B. Studi preclinici	58
IIIb.3C. Sperimentazioni cliniche	60
IIIb.3D. Valutazione del rischio ambientale	60
IIIb.3E. Valutazione richiesta per i medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati	61
IIIb.3F. Studi di residui da includere negli studi preclinici	61
IIIb.4. Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)	61
IIIb.4 A. Requisiti generali	61
IIIb.4B. Studi preclinici	62
IIIb.4C. Sperimentazioni cliniche	63
SEZIONE IV REQUISITI PER DOMANDE SPECIFICHE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO	64
IV.1. Domande per medicinali veterinari generici	64
IV.2. Domande per medicinali veterinari ibridi	65
IV.3. Domande per medicinali veterinari in associazione	66
IV.4. Domande basate sul consenso informato	66
IV.5. Domande basate sui dati bibliografici	66
IV.6. Domande per mercati limitati	68
IV.7. Domande in circostanze eccezionali	68

SEZIONE V REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI VETERINARI PARTICOLARI	68
V.1. Medicinali veterinari per terapie innovative	68
V.1.1 Requisiti generali	68
V.1.2. Requisiti di qualità	69
V.1.3. Requisiti di sicurezza	70
V.1.4. Requisiti di efficacia	70
V.1.5. Requisiti specifici in materia di dati per particolari tipi di prodotti per terapie innovative	70
V.1.5.1. Principi	70
V.1.5.2. Medicinali veterinari di terapia genica	70
V.1.5.3. Medicinali veterinari di medicina rigenerativa, ingegneria tissutale e terapia cellulare	71
V.1.5.4. Medicinali veterinari specificamente concepiti per la terapia fagica	72
V.1.5.5. Medicinali veterinari derivanti dalle nanotecnologie	72
V.1.5.6. Prodotti di terapia con RNA antisenso e di terapia di interferenza dell'RNA	73
V.2. Master file dell'antigene del vaccino	74
V.3. Dossier multiceppo	75
V.4. Tecnologia della piattaforma vaccinale	75
V.5. Medicinali veterinari omeopatici autorizzati	76

SEZIONE I

PRINCIPI E REQUISITI GENERALI

I.1. **Principi generali**

- I.1.1. La documentazione a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 8 e degli articoli da 18 a 25 dev'essere presentata conformemente ai requisiti stabiliti dal presente allegato e tenere conto dei documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione e dei requisiti relativi al formato elettronico pubblicati dall'Agenzia.
- I.1.2. Nel preparare il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, i richiedenti devono anche tener conto dello stato attuale delle conoscenze circa i medicinali veterinari e degli orientamenti scientifici sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali veterinari pubblicati dall'Agenzia.
- I.1.3. Per i medicinali veterinari, tutte le monografie pertinenti della Farmacopea europea, comprese le monografie generali e i capitoli generali, sono applicabili alle parti corrispondenti del dossier.
- I.1.4. I processi di fabbricazione delle sostanze attive e del prodotto finito devono essere conformi alla buona pratica di fabbricazione (BPF).
- I.1.5. La domanda deve contenere tutte le informazioni pertinenti ai fini della valutazione del medicinale veterinario in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al prodotto. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa studi o sperimentazioni incompleti o abbandonati in merito a tale medicinale veterinario.
- I.1.6. Gli studi farmacologici e tossicologici, gli studi di residui e gli studi preclinici devono essere effettuati conformemente alle disposizioni relative alla buona pratica di laboratorio (BPL) di cui alle direttive 2004/10/CE ⁽¹⁾ e 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾.
- I.1.7. Tutte le sperimentazioni sugli animali devono essere condotte tenendo conto dei principi stabiliti dalla direttiva 2010/63/UE, indipendentemente dal luogo in cui si svolgono.
- I.1.8. Nel dossier, sotto forma di documento separato, dev'essere fornita la valutazione del rischio ambientale connesso all'emissione di medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM) ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE. Le informazioni devono essere presentate conformemente alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli orientamenti pubblicati dalla Commissione.
- I.1.9. Nella parte 1 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio il richiedente deve confermare che tutti i dati presentati relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale veterinario, compresi i dati pubblicamente disponibili, non sono soggetti alla protezione della documentazione tecnica.

I.2. **Requisiti di composizione del dossier**

Ogni dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario dev'essere costituito dalle parti seguenti.

I.2.1. **Parte 1: sintesi del dossier**

La parte 1 deve comprendere le informazioni amministrative di cui all'allegato I, come segue:

- a) parte 1A: punti da 1 a 4 e da 6.1 a 6.4;
- b) parte 1B: punto 5;
- c) parte 1C: punto 6.5.

⁽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).

⁽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).

Per quanto riguarda la parte 1B, punto 5.1, in relazione all'articolo 35, paragrafo 1, lettera l), una domanda che propone la classificazione di un medicinale veterinario come "non soggetto a prescrizione veterinaria" deve comprendere un esame critico delle caratteristiche del prodotto al fine di giustificare l'idoneità di tale classificazione, tenendo conto della sicurezza degli animali di destinazione e degli animali diversi da quelli di destinazione, della salute pubblica e della sicurezza ambientale, come indicato nei criteri di cui all'articolo 34, paragrafo 3, lettere da a) a g).

Ogni relazione critica di esperti dev'essere elaborata in funzione dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Essa deve contenere una valutazione delle varie prove e sperimentazioni che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio e deve affrontare tutti gli aspetti pertinenti per la valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario. Deve inoltre fornire i risultati dettagliati delle prove e delle sperimentazioni effettuate e riferimenti bibliografici precisi, nonché accludere copie dei riferimenti bibliografici citati.

Le relazioni critiche di esperti devono essere firmate e datate dall'autore e accompagnate da informazioni sui titoli, sulla formazione e sull'esperienza professionale dell'autore. Dev'essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'autore e il richiedente.

Le relazioni critiche di esperti e le appendici devono contenere rimandi chiari e precisi alle informazioni contenute nella documentazione tecnica.

Se la parte 2 è presentata nel formato del documento tecnico comune (DTC), per la relazione critica di esperti sulla qualità si deve utilizzare il riassunto globale della qualità.

Per le parti 3 e 4 la relazione critica di esperti deve includere anche una tabella di sintesi di tutta la documentazione tecnica e dei dati pertinenti presentati.

I.2.2. Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)

- (1) I dati sulla qualità farmaceutica (fisico-chimici, biologici o microbiologici) delle sostanze attive e del medicinale veterinario finito comprendono tutte le informazioni riguardanti il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le procedure e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità nonché una descrizione della composizione, dello sviluppo e della presentazione del medicinale veterinario.
- (2) Sono applicabili tutte le monografie, comprese le monografie specifiche, generali e i capitoli generali della Farmacopea europea. Per i medicinali veterinari immunologici sono applicabili tutte le monografie, comprese le monografie specifiche, le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea, salvo giustificato motivo. In mancanza di una monografia della Farmacopea europea può essere applicata la monografia della farmacopea di uno Stato membro. Qualora una sostanza non sia descritta né nella Farmacopea europea né nella farmacopea di uno Stato membro, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo, ove ne sia comprovata l'idoneità; 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'idoneità della monografia per controllare in modo adeguato la qualità della sostanza.
- (3) Se vengono utilizzate prove diverse da quelle indicate nella farmacopea, il ricorso a tali prove dev'essere giustificato fornendo la prova che i materiali, se sottoposti a prove conformi alla farmacopea, rispetterebbero i requisiti di qualità della monografia della farmacopea pertinente.
- (4) Tutte le procedure di prova per l'analisi e il controllo della qualità devono tenere conto degli orientamenti e dei requisiti fissati. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida. Tutte le procedure di prova devono essere descritte dettagliatamente per poter essere riprodotte in prove di controllo effettuate su richiesta dell'autorità competente e valutate correttamente da parte di quest'ultima. Qualsiasi apparecchiatura o attrezzatura speciale che potrebbe essere impiegata deve formare oggetto di una descrizione adeguata, eventualmente corredata di rappresentazione grafica. La formula dei reagenti di laboratorio dev'essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedure di prova già descritte nella Farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento dettagliato alla farmacopea in questione.

- (5) Se disponibili, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea europea. Qualora si utilizzino altre preparazioni e norme di riferimento, queste devono essere identificate e descritte dettagliatamente.
- (6) I dati sulla qualità farmaceutica (fisico-chimici, biologici o microbiologici) della sostanza attiva e/o del prodotto finito possono essere inclusi nel dossier nel formato del documento tecnico comune (DTC).
- (7) Per i medicinali veterinari biologici, compresi quelli immunologici, nel dossier devono essere incluse le informazioni sui solventi necessari per la preparazione del prodotto finale. Un medicinale veterinario biologico è considerato come un prodotto unico anche se più solventi sono necessari per produrre preparazioni diverse del prodotto finale, la cui somministrazione può avvenire secondo vie o metodi diversi. I solventi forniti con i medicinali veterinari biologici possono essere confezionati insieme alle fiale di sostanza attiva o separatamente.
- (8) Conformemente alla direttiva 2010/63/UE e alla convenzione europea per la protezione degli animali vertebrati utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici, le prove devono essere effettuate in modo da utilizzare il numero minimo di animali e da causare il minor dolore, la minor sofferenza e angoscia o il danno meno prolungato possibile. Se disponibile, si deve ricorrere a una prova alternativa in vitro quando questa permette di sostituire o ridurre l'impiego di animali o di alleviarne la sofferenza.

I.2.3. **Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)**

- (1) Il dossier relativo agli studi sulla sicurezza deve includere gli elementi seguenti:
 - a) una sintesi delle prove che sono state effettuate conformemente a questa parte, con riferimenti dettagliati alla letteratura pubblicata contenente una discussione obiettiva di tutti i risultati ottenuti. L'omissione di qualsiasi prova o sperimentazione elencata e l'inclusione di un tipo di studio alternativo devono essere indicate e discusse;
 - b) una dichiarazione di conformità alla buona pratica di laboratorio per gli studi preclinici, ove applicabile, insieme a una discussione sul contributo che qualsiasi studio non conforme alla BPL può fornire alla valutazione globale del rischio, e una giustificazione dello status di non conforme alla BPL.
- (2) Il dossier deve comprendere:
 - a) un indice di tutti gli studi e le sperimentazioni inclusi nel dossier;
 - b) una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio o sperimentazione;
 - c) una spiegazione in caso di inclusione di un altro tipo di studio o sperimentazione;
 - d) una discussione sul contributo che qualsiasi studio o sperimentazione non conforme alla BPL può dare alla valutazione globale del rischio, e una giustificazione dello status di non conforme alla BPL.

I.2.4. **Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)**

- (1) Il dossier sull'efficacia deve includere tutti i documenti relativi alle prove precliniche e cliniche, favorevoli o meno al medicinale veterinario, per consentire una valutazione globale obiettiva del rapporto beneficio/rischio del prodotto.
- (2) Il dossier sugli studi dell'efficacia deve includere gli elementi seguenti:
 - a) una sintesi delle prove che sono state effettuate conformemente a questa parte, con riferimenti dettagliati alla letteratura pubblicata contenente una discussione obiettiva di tutti i risultati ottenuti. L'omissione di qualsiasi prova o sperimentazione elencata e l'inclusione di un tipo di studio alternativo devono essere indicate e discusse;
 - b) una dichiarazione di conformità alla buona pratica di laboratorio per gli studi preclinici, ove applicabile, insieme a una discussione sul contributo che qualsiasi studio non conforme alla BPL può fornire alla valutazione globale del rischio, e una giustificazione dello status di non conforme alla BPL.
- (3) Il dossier deve comprendere:
 - a) un indice di tutti gli studi inclusi nel dossier;
 - b) una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio;
 - c) una spiegazione in caso di inclusione di un altro tipo di studio.

- (4) Le sperimentazioni descritte in questa parte servono a dimostrare l'efficacia del medicinale veterinario. Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del prodotto devono essere convalidate dai risultati di sperimentazioni specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.
- (5) Tutte le sperimentazioni sull'efficacia devono essere svolte secondo un protocollo particolareggiato e ben studiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione del protocollo di sperimentazione e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolge la sperimentazione, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.
- (6) Salvo giustificato motivo, le sperimentazioni cliniche (sperimentazioni di campo) devono essere condotte conformemente ai principi fissati dalla buona pratica clinica.
- (7) Per poter iniziare una sperimentazione di campo occorre farsi rilasciare e documentare il consenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sulle conseguenze della partecipazione alla sperimentazione per la successiva eliminazione degli animali trattati o il loro impiego in alimenti.

I.2.5. *Requisiti dettagliati per i diversi tipi di medicinali veterinari o dossier di autorizzazione all'immissione in commercio*

- (1) I requisiti dettagliati per i diversi tipi di medicinali veterinari o tipi specifici di dossier di autorizzazione all'immissione in commercio sono illustrati nelle sezioni seguenti del presente allegato:
 - a) la sezione II descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari diversi dai medicinali veterinari biologici;
 - b) la sezione III descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari biologici:
 - i) la sezione IIIa descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari biologici diversi dai medicinali veterinari immunologici;
 - ii) la sezione IIIb descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari immunologici;
 - c) la sezione IV descrive i requisiti relativi al dossier per tipi specifici di dossier di autorizzazione all'immissione in commercio;
 - d) la sezione V descrive i requisiti relativi al dossier per tipi particolari di medicinali veterinari.

SEZIONE II

REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DAI MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI

I requisiti dettagliati illustrati di seguito si applicano ai medicinali veterinari diversi da quelli biologici, salvo disposizioni contrarie di cui alla sezione IV.

II.1. *Parte 1: sintesi del dossier*

Cfr. la sezione I.

II.2. *Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)*

II.2A. *Descrizione del prodotto*

II.2A1. *Composizione qualitativa e quantitativa*

- (1) Per composizione qualitativa di tutti i componenti del medicinale s'intende la designazione o la descrizione:
 - a) delle sostanze attive;

- b) degli eccipienti, dei componenti degli eccipienti, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli adiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto e gli aromatizzanti;
 - c) di altri costituenti del rivestimento esterno del medicinale veterinario, come capsule, capsule gelatinose, dispositivi intraruminali, destinati a essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali;
 - d) ogni utile precisazione circa il confezionamento primario e, se pertinente, il confezionamento esterno e, se del caso, il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzo o la somministrazione del medicinale veterinario in questione e che saranno forniti insieme ad esso.
- (2) Per terminologia usuale impiegata per designare i componenti del medicinale veterinario s'intende, salva l'applicazione delle altre disposizioni di cui all'articolo 8:
- a) per le sostanze elencate 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;
 - b) per le altre sostanze, la denominazione comune internazionale (INN) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di esse, la denominazione scientifica esatta;
 - c) per i componenti privi di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovranno indicare l'origine e il metodo di preparazione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;
 - d) per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice "E" attribuito loro nella direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.
- (3) Per indicare la composizione quantitativa di tutte le sostanze attive e di tutti gli eccipienti del medicinale veterinario si deve, a seconda della forma farmaceutica, precisare il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume, per ogni sostanza ed eccipiente.
- (4) Le unità di attività biologica devono essere utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui è stata definita un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica devono essere espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea europea.
- (5) La composizione quantitativa dev'essere integrata:
- a) per i preparati monodose: con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel contenitore unitario, tenuto conto, se del caso, del volume utilizzabile dopo ricostituzione;
 - b) per i medicinali veterinari che devono essere somministrati a gocce: con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta per goccia o nel numero di gocce corrispondente a un millilitro o a un grammo di preparato;
 - c) per le forme farmaceutiche che devono essere somministrare in quantità misurate: con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per quantità misurata.
- (6) Le sostanze attive presenti allo stato di composti o di derivati devono essere designate quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o pertinente, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.
- (7) Per i medicinali veterinari che contengono una sostanza attiva oggetto per la prima volta di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di peso della frazione o delle frazioni attive della molecola. Per tutti i medicinali veterinari autorizzati successivamente negli Stati membri la composizione quantitativa della medesima sostanza attiva dev'essere dichiarata allo stesso modo.

II.2A2. Sviluppo del prodotto

- (1) Dev'essere fornita una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, i componenti, il confezionamento, la funzione prevista degli eccipienti nel prodotto finito e il metodo di fabbricazione, compresa una giustificazione della scelta del metodo e i dettagli dei processi di sterilizzazione e/o delle procedure asettiche utilizzati per il prodotto finito. Tale spiegazione dev'essere corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Dev'essere indicato e giustificato ogni eventuale sovradosaggio (*overage*). Occorre comprovare che le caratteristiche microbiologiche (purezza microbiologica e attività antimicrobica) e le istruzioni d'uso siano adeguate per l'uso previsto del medicinale veterinario quale specificato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.
- (2) Dev'essere presentato uno studio sull'interazione tra il prodotto finito e il confezionamento primario in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione, specialmente quando si tratta di preparati da iniettare.
- (3) Le dimensioni delle confezioni proposte devono essere giustificate in relazione alla via di somministrazione proposta, alla posologia e alle specie di destinazione, in particolare per le sostanze antimicrobiche (attive).
- (4) Quando il prodotto finito viene fornito con un dispositivo di dosaggio, dev'essere dimostrata la precisione delle dosi.
- (5) Nei casi in cui si raccomanda l'utilizzo di un test di accompagnamento con il prodotto finito (es. un test diagnostico), devono essere fornite informazioni pertinenti su tale test.
- (6) Per i medicinali veterinari destinati a essere incorporati nel mangime, devono essere fornite informazioni sui tassi di inclusione, sulle modalità di incorporazione, sull'omogeneità nel mangime e sulla compatibilità/ idoneità del mangime.

II.2B. Descrizione del metodo di fabbricazione

- (1) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 8, dev'essere redatta in modo tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.
- (2) A tal fine essa deve contenere almeno:
 - a) la formula effettiva di fabbricazione per le dimensioni proposte dei lotti commerciali, con i dati quantitativi di tutte le sostanze utilizzate. Occorre menzionare qualsiasi sostanza che può scomparire nel corso della fabbricazione; dev'essere indicato ogni eventuale sovradosaggio (*overage*);
 - b) la descrizione narrativa delle varie fasi della fabbricazione, con informazioni sulle condizioni operative del processo, accompagnata da un diagramma di flusso del processo;
 - c) in caso di processo di fabbricazione continuo, indicazioni dettagliate delle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito. Devono essere fornite informazioni sulle modalità di definizione di un lotto (ad esempio, in termini di periodo di tempo o di quantità di prodotto, anche sotto forma di intervalli);
 - d) un elenco dei controlli in corso di fabbricazione, compresi la fase di fabbricazione in cui vengono effettuati e i criteri di accettazione;
 - e) studi sperimentali di convalida del processo di fabbricazione e, se del caso, un programma di convalida per lotti di produzione;
 - f) 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.

II.2C. Produzione e controllo dei materiali di partenza

- (1) Ai fini del presente punto per "materiali di partenza" si intendono le sostanze attive, gli eccipienti e il confezionamento (il confezionamento primario con il suo sistema di chiusura e, se del caso, il confezionamento esterno ed eventuali dispositivi di dosaggio forniti con il medicinale veterinario).
- (2) Il dossier deve includere le specifiche e le informazioni circa le prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materiali di partenza.
- (3) Le prove di routine effettuate sui materiali di partenza devono essere realizzate secondo le stesse modalità indicate nel dossier.

- (4) Ove un certificato di idoneità sia stato rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute per un materiale di partenza, una sostanza attiva o un eccipiente, tale certificato rappresenta il riferimento alla monografia pertinente della Farmacopea europea.
- (5) Quando è fatto riferimento a un certificato di idoneità, il fabbricante deve garantire per iscritto al richiedente che il processo di fabbricazione non è stato modificato dopo il rilascio di tale certificato di idoneità da parte della Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute. Nel caso in cui il campo "casella di accesso" nel certificato sia compilato e firmato, tale requisito si considera soddisfatto senza necessità di ulteriori garanzie.
- (6) Al fine di provare la conformità alla specifica definita, occorre presentare certificati di analisi dei materiali di partenza.

II.2C1. **Sostanze attive**

- (1) I dati richiesti devono essere trasmessi in uno dei tre modi indicati ai punti da 2 a 4.
- (2) Devono essere presentate le seguenti informazioni:
 - a) informazioni sull'identità e sulla struttura e un elenco delle proprietà fisico-chimiche e di altre proprietà pertinenti della sostanza attiva, in particolare delle proprietà fisico-chimiche che possono influire sulla sicurezza e sull'efficacia della sostanza attiva. Ove pertinente, la dimostrazione della struttura molecolare deve includere lo schema della sequenza degli amminoacidi e la massa molecolare relativa;
 - b) le informazioni relative al processo di fabbricazione devono includere una descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva che rappresenta l'impegno assunto dal richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza attiva. Si devono elencare tutti i materiali necessari per fabbricare le sostanze attive, indicando con precisione le fasi del processo in cui ciascuno di essi viene impiegato. Si devono fornire informazioni sulla qualità e sul controllo di tali materiali. Si devono fornire altresì informazioni che dimostrino che tali materiali soddisfano gli standard adeguati all'uso previsto;
 - c) nelle informazioni sul controllo della qualità devono figurare le prove (compresi i criteri di accettazione) effettuate in ogni fase critica, informazioni sulla qualità e il controllo degli intermedi, la convalida del processo e/o studi di valutazione, se del caso. Tra le informazioni devono inoltre figurare dati di convalida dei metodi di analisi applicati alla sostanza attiva, se del caso;
 - d) le informazioni sulle impurezze devono indicare le impurezze prevedibili nonché i livelli e la natura delle impurezze rilevate. Tali informazioni devono altresì contenere, se del caso, dati sulla sicurezza di tali impurezze.
- (3) Master file della sostanza attiva

Per una sostanza attiva non biologica, il richiedente può fare in modo che le informazioni sulla sostanza attiva di cui al punto 2 siano trasmesse direttamente alle autorità competenti dal fabbricante di tale sostanza in un documento denominato "Master file della sostanza attiva". In questo caso il fabbricante della sostanza attiva deve comunicare al richiedente tutti i dati (parte del Master file della sostanza attiva riservata al richiedente) rilevanti ai fini della responsabilità di quest'ultimo per il medicinale veterinario in questione. Una copia dei dati forniti dal fabbricante della sostanza attiva al richiedente dev'essere inclusa nel dossier del medicinale. Il fabbricante della sostanza attiva deve confermare per iscritto al richiedente che garantisce l'omogeneità tra i lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informare il richiedente.
- (4) Certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute

Devono essere forniti il certificato di idoneità ed eventuali dati aggiuntivi relativi alla forma di dosaggio non inclusi nel certificato di idoneità.

II.2C1.1. Sostanze attive elencate nelle farmacopee

- (1) La conformità delle sostanze attive ai requisiti della Farmacopea europea o, in mancanza di una monografia della Farmacopea europea, a quelli della farmacopea di uno Stato membro è considerata sufficiente ai fini della conformità all'articolo 8. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi e delle procedure è sostituita, in ogni sezione pertinente, dal riferimento appropriato alla farmacopea in questione.
- (2) Qualora una specifica contenuta in una monografia della Farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono esigere dal richiedente specifiche più adeguate, compresi i criteri di accettazione di impurezze specifiche con procedure di prova convalidate.
- (3) Le autorità competenti informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

II.2C1.2. Sostanze attive non elencate in una farmacopea

- (1) Le sostanze attive che non sono elencate in alcuna farmacopea devono formare oggetto di una monografia comprendente i punti seguenti:
 - a) la denominazione del componente, conforme ai requisiti fissati nella parte II.2A1, punto 2, dev'essere integrata da sinonimi commerciali o scientifici;
 - b) la definizione della sostanza, redatta in forma analoga a quella utilizzata nella Farmacopea europea, dev'essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari, in particolare di quelli relativi alla struttura molecolare. Nel caso di sostanze che possono essere 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 descritti come tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della produzione della sostanza, e come prove che devono essere effettuate sistematicamente;
 - 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 di sostanze che è all'origine della domanda, avere un'incidenza negativa sulla stabilità del medicinale o alterare i risultati analitici;
 - e) le prove e i criteri di accettazione utilizzati per controllare i parametri pertinenti del prodotto finito, quali ad esempio la sterilità, devono essere descritti e i metodi convalidati, se del caso;
 - f) per quanto riguarda le sostanze complesse di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple rendono necessario un controllo chimico, fisico o biologico dei principali componenti dal caso di sostanze contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per le quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio.
- (2) Questi dati dimostrano che la serie di procedure di prova proposta è sufficiente a controllare la qualità della sostanza attiva proveniente dalla fonte definita.

II.2C1.3. Caratteristiche fisico-chimiche in grado di incidere sulla biodisponibilità

I seguenti dati riguardanti le sostanze attive devono essere forniti come elementi della descrizione generale delle sostanze attive, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale veterinario:

- a) forma cristallina e solubilità;
- b) dimensioni delle particelle;
- c) stato di idratazione;

d) coefficiente di ripartizione olio/acqua;

e) valori pK/pH.

Le lettere da a) a c) non riguardano le sostanze utilizzate esclusivamente in soluzione.

II.2C2. **Eccipienti**

- (1) La conformità degli eccipienti ai requisiti della Farmacopea europea o, in mancanza di una monografia della Farmacopea europea, a quelli della farmacopea di uno Stato membro è considerata sufficiente ai fini della conformità all'articolo 8. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi e delle procedure è sostituita, in ogni sezione pertinente, dal riferimento appropriato alla farmacopea in questione. Se del caso, prove supplementari destinate a controllare parametri quali le dimensioni delle particelle, la sterilità e/o i solventi residui possono completare i requisiti della monografia.
- (2) In mancanza di una monografia di una farmacopea, deve essere proposta e giustificata una specifica. Occorre rispettare i requisiti per le specifiche di cui alla parte II.2C1.2, punto 1, lettere da a) ad e), relativamente alla sostanza attiva. Devono essere presentati i metodi proposti e i relativi dati di convalida.
- (3) Occorre presentare una dichiarazione che confermi che le sostanze coloranti destinate a essere incluse nei medicinali veterinari soddisfano i requisiti della direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽³⁾, fuorché nel caso in cui la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguardi alcuni medicinali veterinari ad uso topico, ad esempio collari medicati e marchi auricolari.
- (4) Dev'essere presentata una dichiarazione a conferma del fatto che le sostanze coloranti utilizzate soddisfano i criteri di purezza stabiliti dal regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione⁽⁴⁾.
- (5) Per i nuovi eccipienti, cioè gli eccipienti utilizzati per la prima volta nell'Unione in un medicinale veterinario o con una nuova via di somministrazione, occorre fornire informazioni dettagliate sulla fabbricazione, sulla caratterizzazione e sui controlli, con riferimenti ai dati di sicurezza sia clinici che non clinici. Per quanto riguarda le sostanze coloranti, le dichiarazioni di conformità di cui ai punti 3 e 4 sono considerate sufficienti.

II.2C3. **Confezionamento (contenitori e sistemi di chiusura)**

II. 2C3.1. **Sostanza attiva**

- (1) Devono essere fornite informazioni sul contenitore della sostanza attiva e sul suo sistema di chiusura, comprese l'identità di ciascun materiale del confezionamento primario e le relative specifiche. Il livello di informazioni richiesto dev'essere determinato dallo stato fisico (liquido, solido) della sostanza attiva.
- (2) Quando viene presentato un certificato di idoneità per la sostanza attiva proveniente dalla fonte proposta che specifica un contenitore e il suo sistema di chiusura, le informazioni dettagliate su questi ultimi per la sostanza attiva proveniente da tale fonte possono essere sostituite da un rimando al certificato di idoneità valido.
- (3) Quando viene presentato un Master file della sostanza attiva proveniente dalla fonte proposta che specifica un contenitore e il suo sistema di chiusura, le informazioni dettagliate su questi ultimi per la sostanza attiva proveniente da tale fonte possono essere sostituite da un rimando al Master file della sostanza attiva.

II. 2C3.2. **Prodotto finito**

- (1) Devono essere fornite informazioni sul contenitore e sul suo sistema di chiusura nonché su eventuali dispositivi per il prodotto finito, comprese l'identità di ciascun materiale del confezionamento primario e le relative specifiche. Il livello di informazioni richiesto è determinato dalla via di somministrazione del medicinale veterinario e dallo stato fisico (liquido, solido) della forma di dosaggio.

⁽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⁾ Regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione, del 9 marzo 2012, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 83 del 22.3.2012, pag. 1).

- (2) In mancanza di una monografia di una farmacopea, deve essere proposta e giustificata una specifica per il materiale di confezionamento.
- (3) Per i materiali di confezionamento che sono utilizzati per la prima volta nell'Unione e che sono a contatto con il prodotto, occorre presentare informazioni sulla loro composizione, fabbricazione e sicurezza.

II.2C4. **Sostanze di origine biologica**

- (1) Devono essere fornite informazioni sulla fonte, sulla lavorazione, sulla caratterizzazione e sul controllo di tutti i materiali di origine biologica (di origine umana, animale, vegetale o provenienti da microrganismi) utilizzati nella fabbricazione dei medicinali veterinari, compresi i dati sulla sicurezza virale, conformemente agli orientamenti pertinenti.
- (2) Occorre fornire una documentazione intesa a comprovare che i materiali provenienti da specie animali pertinenti ai fini della trasmissione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (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" nonché alla relativa monografia della Farmacopea europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, con riferimento alla monografia pertinente della Farmacopea europea.

II.2D. **Prove di controllo effettuate su intermedi isolati durante il processo di fabbricazione**

- (1) Ai fini della presente sezione, per "intermedio isolato" s'intende un materiale parzialmente trasformato che può essere conservato per un determinato periodo di tempo e che dev'essere sottoposto a ulteriori fasi di trasformazione prima di diventare un prodotto finito.
- (2) Per ciascun intermedio dev'essere definita una specifica e devono essere descritti e convalidati i metodi analitici, se del caso.
- (3) Devono essere fornite informazioni sul confezionamento primario del prodotto intermedio qualora sia diverso da quello del prodotto finito.
- (4) Il periodo di validità e le condizioni di conservazione del prodotto intermedio devono essere definite sulla base dei dati risultanti dagli studi di stabilità.

II.2E. **Prove di controllo del prodotto finito**

- (1) Ai fini del controllo del prodotto finito, per lotto di un prodotto finito si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale di materiale e che sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione. In caso di processo di fabbricazione continuo, la dimensione del lotto può essere espressa in termini di periodo di tempo o di quantità di prodotto, anche sotto forma di intervalli.
- (2) Si devono elencare le prove che vengono effettuate sul prodotto finito e si deve fornire una giustificazione per la specifica proposta. Dev'essere indicata e giustificata la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Devono essere indicati i criteri di accettazione per il rilascio.
- (3) Il dossier deve contenere le informazioni che si riferiscono alle prove di controllo del prodotto finito al momento del rilascio e alla loro convalida. Tali informazioni devono essere fornite nel rispetto delle prescrizioni seguenti.
- (4) Se sono stati utilizzati metodi di prova e criteri di accettazione diversi da quelli indicati nelle monografie e nei capitoli generali pertinenti della Farmacopea europea o, se non presenti in quest'ultima, nella farmacopea di uno Stato membro, tale scelta va giustificata dimostrando che il prodotto finito, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, rispetterebbe i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

II.2E1. Caratteristiche generali del prodotto finito

- (1) Alcuni controlli delle caratteristiche generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove da effettuare sul prodotto finito. Tali controlli devono riguardare, se del caso, la determinazione dei pesi/volumi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche e fisiche, l'aspetto visivo, le caratteristiche fisiche quali pH o dimensione delle particelle. Per ciascuna di queste caratteristiche il richiedente deve specificare le norme e i criteri di accettazione.
- (2) Le condizioni delle prove, se del caso, le apparecchiature e le attrezzature impiegate nonché le norme devono essere descritte dettagliatamente qualora non figurino nella Farmacopea europea o in quella di uno Stato membro; lo stesso vale nel caso in cui non siano applicabili i metodi previsti dalle suddette farmacopee.

II.2E2. Identificazione e dosaggio delle sostanze attive

- (1) L'identificazione e il dosaggio delle sostanze attive devono essere eseguiti su un campione rappresentativo del lotto di fabbricazione o su un certo numero di unità posologiche analizzate individualmente.
- (2) Salvo debita motivazione, le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il $\pm 5\%$ al momento della fabbricazione.
- (3) In alcuni casi riguardanti miscele particolarmente complesse nelle quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive, presenti in numero elevato o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili per ogni lotto di fabbricazione, è consentito che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati in fasi intermedie del processo di produzione. Tale tecnica semplificata non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Essa deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta all'autorità competente di verificare la conformità alle specifiche del medicinale immesso in commercio.
- (4) Se i metodi fisico-chimici non forniscono adeguate informazioni sulla qualità del prodotto, è obbligatorio un saggio biologico in vitro o in vivo. Se possibile, tale dosaggio deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di confidenza. Nel caso in cui non possano essere eseguite sul prodotto finito, tali prove possono essere effettuate in una fase intermedia del processo di fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo stesso.
- (5) Occorre indicare i livelli massimi accettabili di prodotti di degradazione, singoli e totali, immediatamente dopo la fabbricazione. Dev'essere presentata la motivazione per l'inclusione o l'esclusione dei prodotti di degradazione nella specifica.

II. 2E3. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccepiante

Sono obbligatorie una prova di identificazione e una prova del limite massimo e minimo per ogni agente conservante antimicrobico e qualsiasi eccepiante in grado di incidere 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 del limite massimo per qualsiasi antiossidante e per qualsiasi eccepiante che potrebbe avere un'incidenza negativa sulle funzioni fisiologiche; gli antiossidanti sono inoltre sottoposti a una prova del limite minimo al momento del rilascio.

II. 2E4. Controlli microbiologici

Nel fascicolo analitico devono figurare i dati delle prove microbiologiche, come quelle relative a sterilità e alle endotossine batteriche, in tutti i casi in cui dette prove devono essere effettuate sistematicamente per verificare la qualità del prodotto.

II. 2E5. Omogeneità tra i lotti

Al fine di garantire che la qualità del prodotto sia omogenea tra i vari lotti e di dimostrare la conformità alle specifiche, devono essere forniti dati sui lotti che indichino i risultati di tutte le prove eseguite in generale su [3] lotti fabbricati presso i siti di fabbricazione proposti secondo il processo di produzione descritto.

II. 2E6. Altri controlli

Qualsiasi altra prova ritenuta necessaria per confermare la qualità del medicinale dev'essere controllata.

II.2F. Prova di stabilità**II.2F1. Sostanze attive**

- (1) Occorre definire un periodo di ripetizione della prova e le condizioni di conservazione della sostanza attiva eccetto quando il fabbricante del prodotto finito sottoponga la sostanza attiva a un riesame completo, immediatamente prima della sua utilizzazione nella fabbricazione del prodotto finito.
- (2) Devono essere presentati dati sulla stabilità per dimostrare come la qualità di una sostanza attiva varia nel tempo sotto l'influenza di una serie di fattori ambientali e per corroborare il periodo di ripetizione della prova e le condizioni di conservazione definiti, se del caso. Si devono presentare il tipo di studi di stabilità eseguiti, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, insieme ai risultati dettagliati ottenuti.
- (3) Quando per la sostanza attiva proveniente dalla fonte proposta esiste un certificato di idoneità che specifica un periodo di ripetizione della prova e le condizioni di conservazione, i dati sulla stabilità della sostanza attiva proveniente da tale fonte possono essere sostituiti da un rimando al certificato di idoneità valido.
- (4) Quando viene presentato un Master file della sostanza attiva proveniente dalla fonte proposta nel quale sono specificati i dati sulla stabilità, le informazioni dettagliate sulla stabilità della sostanza attiva proveniente da tale fonte possono essere sostituite da un rimando al Master file della sostanza attiva.

II.2F2. Prodotto finito

- (1) Deve essere fornita una descrizione degli studi che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche al termine del periodo di validità proposti dal richiedente.
- (2) Si devono presentare il tipo di studi di stabilità eseguiti, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, insieme ai risultati dettagliati ottenuti.
- (3) Se un prodotto finito dev'essere ricostituito o diluito prima di essere somministrato, si devono precisare il periodo di validità proposto e le specifiche per il prodotto ricostituito/diluito, unitamente ai relativi dati di stabilità.
- (4) In caso di contenitori multidose si devono fornire, se del caso, dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del prodotto dopo la prima apertura e si devono definire le specifiche durante l'uso.
- (5) Qualora un prodotto finito possa dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente deve dichiararli e indicare i metodi di identificazione e le procedure di prova utilizzati.
- (6) Qualora i dati di stabilità dimostrino che il dosaggio della sostanza attiva decresce durante la conservazione, la descrizione delle prove di controllo del prodotto finito deve comprendere, se del caso, l'analisi chimica e, se necessario, farmaco-tossicologica dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.
- (7) Occorre indicare e giustificare il livello massimo accettabile per i prodotti di degradazione, singoli e totali, al termine del periodo di validità.
- (8) Sulla scorta dei risultati delle prove di stabilità, devono essere elencate e giustificate le prove effettuate sul prodotto finito nel corso del suo periodo di validità, con i relativi criteri di accettazione.
- (9) Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità proposto e, se del caso, la validità durante l'uso alle condizioni di conservazione raccomandate.

- (10) Inoltre, per i medicinali veterinari destinati a essere incorporati nel mangime, devono essere fornite informazioni sulla stabilità e sul periodo di validità proposto dopo l'incorporazione nel mangime. Occorre anche fornire una specifica per i mangimi medicati fabbricati utilizzando tali medicinali veterinari, conformemente alle modalità di impiego raccomandate.

II.2G. **Altre informazioni**

Nel dossier possono essere incluse sotto questo punto le informazioni relative alla qualità del medicinale veterinario non contemplate in altri punti di questa parte.

II.3 **Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)**

- (1) Ogni relazione di studio deve includere:
- a) una copia del piano di studi (protocollo);
 - b) una dichiarazione di conformità alla buona pratica di laboratorio, se del caso;
 - c) una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati;
 - d) una descrizione e una giustificazione del sistema di prove;
 - e) una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente particolareggiata da consentire la valutazione critica dei risultati indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore;
 - f) un'analisi statistica dei risultati, se del caso;
 - g) una discussione dei risultati, con commenti sugli effetti osservati e sui livelli a cui non è osservato alcun effetto, e su qualsiasi risultato insolito;
 - h) il nome del laboratorio;
 - i) il nome del responsabile dello studio;
 - j) la firma e la data;
 - k) luogo e periodo di tempo durante il quale è stato intrapreso lo studio;
 - l) la spiegazione delle abbreviazioni e dei codici, indipendentemente dal fatto che siano accettati o meno a livello internazionale;
 - m) la descrizione delle procedure matematiche e statistiche.
- (2) Gli studi pubblicati possono essere accettati se contengono una quantità sufficiente di dati e dettagli da consentire una valutazione indipendente. Le tecniche sperimentali devono essere descritte ad un livello di dettaglio tale da garantirne la riproducibilità e lo sperimentatore deve dimostrarne la validità. Non sono accettate come documentazione valida le sintesi di studi per i quali non sono disponibili relazioni dettagliate. Quando la sostanza è stata precedentemente valutata per fissare un limite massimo di residui ("LMR") al fine di soddisfare determinati requisiti di sicurezza, si può fare riferimento alle relazioni pubbliche europee di valutazione sugli LMR ("EPMAR"). Laddove si fa riferimento all'EPMAR non è necessario presentare studi già valutati nell'ambito della valutazione degli LMR; devono essere forniti solo nuovi studi non disponibili per la valutazione degli LMR. Se la via di esposizione (ad esempio, per l'utilizzatore) non è identica a quella utilizzata in conformità al regolamento (UE) 2018/782 della Commissione ⁽⁵⁾ potrebbero essere necessari nuovi studi.

II.3A. **Prove di sicurezza**

- (1) La documentazione sulla sicurezza dev'essere adeguata per la valutazione degli elementi seguenti:
- a) la potenziale tossicità del medicinale veterinario e qualsiasi effetto pericoloso o indesiderato nelle specie di destinazione che possa verificarsi alle condizioni di impiego proposte;

⁽⁵⁾ Regolamento (UE) 2018/782 della Commissione, del 29 maggio 2018, che stabilisce i principi metodologici della valutazione del rischio e delle raccomandazioni sulla gestione del rischio di cui al regolamento (CE) n. 470/2009 (GU L 132 del 30.5.2018, pag. 5).

- b) i potenziali rischi che l'esposizione al medicinale veterinario comporta per l'uomo, ad esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;
- c) i potenziali rischi che l'impiego del medicinale veterinario comporta per l'ambiente.

- (2) In alcuni casi, se i residui in questione sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, potrebbe essere necessario sottoporre a prova questi ultimi.
- (3) Un eccipiente utilizzato per la prima volta in un medicinale veterinario o con una nuova via di somministrazione dev'essere trattato allo stesso modo di una sostanza attiva.

II.3A1. **Identificazione precisa del prodotto e delle sue sostanze attive**

- a) denominazione comune internazionale (INN);
- b) denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC);
- c) numero del *Chemical Abstracts Service* (CAS);
- d) classificazione terapeutica, farmacologica e chimica;
- e) sinonimi ed abbreviazioni;
- f) formula strutturale;
- g) formula molecolare;
- h) peso molecolare;
- i) grado di purezza;
- j) composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze;
- k) descrizione delle proprietà fisiche:
 - i) punto di fusione,
 - ii) punto di ebollizione,
 - iii) pressione di vapore,
 - iv) solubilità in acqua e solventi organici espressa in g/l, con indicazione della temperatura,
 - v) densità,
 - vi) rifrazione della luce, rotazione ottica ecc.;
- l) formulazione del prodotto.

II.3A2. **Farmacologia**

- (1) Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per chiarire i meccanismi attraverso i quali il medicinale veterinario produce i suoi effetti terapeutici; pertanto devono essere inclusi gli studi farmacologici eseguiti sulle specie animali da sperimentazione e su quelle di destinazione. Se del caso, si può includere un rimando agli studi presentati nella parte 4 del dossier.
- (2) 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 della sicurezza del medicinale veterinario per l'utilizzatore.
- (3) La documentazione sulla sicurezza dev'essere sempre preceduta dai dati relativi agli esami farmacologici eseguiti su animali da laboratorio e da tutte le informazioni pertinenti ottenute durante gli studi clinici sull'animale di destinazione.

II.3A2.1 **Farmacodinamica**

Occorre fornire informazioni sul meccanismo d'azione delle sostanze attive, come pure informazioni sugli effetti farmacodinamici primari e secondari, onde consentire di comprendere meglio eventuali effetti negativi negli studi realizzati sugli animali. La parte 4A del dossier deve riportare una descrizione dettagliata delle proprietà farmacodinamiche relative all'effetto terapeutico.

II.3A2.2 Farmacocinetica

Occorre fornire dati sul destino della sostanza attiva e dei suoi metaboliti negli animali da laboratorio, in particolare in merito all'assorbimento, alla distribuzione, al metabolismo e all'escrezione (ADME). I dati devono essere correlati ai risultati sul rapporto dose/effetto degli studi farmacologici e tossicologici, al fine di determinare gli adeguati livelli di esposizione.

II.3A3. Tossicologia

(1) La documentazione relativa alla tossicologia dev'essere conforme agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia per quanto riguarda l'approccio generale in materia di prove e agli orientamenti per studi specifici. In generale, gli studi di tossicità devono essere condotti sulle sostanze attive e non sul prodotto formulato, a meno che non sia specificamente richiesto altrimenti.

(2) Gli studi su animali devono essere svolti su ceppi prestabiliti di animali da laboratorio per i quali sono (preferibilmente) disponibili dati storici.

(3) Tossicità per somministrazione unica

Gli studi sulla tossicità per somministrazione unica possono servire a prevedere:

- a) i possibili effetti di un sovradosaggio acuto nelle specie di destinazione;
- b) i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo;
- c) le dosi da impiegare negli studi per somministrazioni ripetute.

Gli studi sulla tossicità per somministrazione unica devono evidenziare gli effetti tossici acuti 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 dell'utilizzatore; ad esempio, se è previsto che l'utilizzatore possa essere esposto a quantità non trascurabili di medicinale veterinario per inalazione o per contatto cutaneo, tali vie di esposizione devono essere studiate.

(4) Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni fisiologiche e/o patologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza attiva o dell'associazione di sostanze attive in esame ed a stabilire come la comparsa di tali alterazioni sia correlata al dosaggio.

Di norma è sufficiente uno studio di tossicità per somministrazioni ripetute su una sola specie di animali da sperimentazione. Tale studio può essere sostituito da uno studio condotto sull'animale di destinazione. La frequenza e la via di somministrazione nonché la durata dello studio devono essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte e/o dell'esposizione dell'utilizzatore. Il richiedente deve giustificare la portata e la durata degli studi e le dosi scelte.

(5) Tolleranza nelle specie di destinazione

Dev'essere fornita una sintesi di tutti i sintomi di intolleranza osservati durante gli studi condotti nelle specie di destinazione, solitamente con la formulazione finale, conformemente ai requisiti della parte II.4A4 (Tolleranza nelle specie animali di destinazione). Devono essere indicati gli studi in questione, i dosaggi ai quali si è verificata l'intolleranza e le specie e razze interessate. Devono inoltre essere indicate tutte le alterazioni fisiologiche non previste. Nella parte 4 del dossier devono essere incluse le relazioni complete di tali studi.

(6) Tossicità riproduttiva, compresa la tossicità per lo sviluppo

Studio degli effetti sulla riproduzione

Per i prodotti destinati agli animali da riproduzione devono essere forniti studi sulla sicurezza per la riproduzione, coerentemente con gli orientamenti VICH GL43. Non sono previsti studi della tossicità riproduttiva su animali da laboratorio per la valutazione degli effetti sull'utilizzatore.

(7) Studio della tossicità per lo sviluppo

Per la valutazione degli effetti nelle specie animali di destinazione, non sono richiesti studi della tossicità per lo sviluppo per i prodotti destinati esclusivamente all'uso in animali non destinati alla riproduzione. Per gli altri prodotti occorre effettuare uno studio della tossicità per lo sviluppo in almeno una specie, che può essere la specie di destinazione. Se lo studio è condotto sulle specie animali di destinazione, occorre fornire qui una sintesi e allegare la relazione completa dello studio nella parte 4 del dossier.

Per la valutazione della sicurezza dell'utilizzatore devono essere effettuate prove standard di tossicità per lo sviluppo conformemente alle prove standard basate sugli orientamenti fissati (compresi orientamenti VICH GL32 e prove OCSE) in tutti i casi in cui è prevedibile un'esposizione significativa dell'utilizzatore.

(8) Genotossicità

Occorre eseguire prove sul potenziale genotossico, al fine di individuare le alterazioni che una sostanza potrebbe provocare nel materiale genetico delle cellule. È indispensabile valutare le proprietà genotossiche di qualsiasi sostanza destinata a essere inclusa per la prima volta in un medicinale veterinario.

Un gruppo standard di prove di genotossicità deve essere effettuato per le sostanze attive conformemente alle prove standard basate sugli orientamenti fissati (compresi orientamenti VICH GL23 e prove OCSE).

(9) Cancerogenicità

La decisione di effettuare o meno prove di cancerogenicità deve basarsi sui risultati delle prove di genotossicità, sui rapporti struttura-attività e sulle conclusioni delle prove di tossicità per somministrazioni ripetute che potrebbero dimostrare il potenziale di alterazioni iperplastiche/neoplastiche.

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

Le prove di cancerogenicità devono essere condotte secondo prove standard basate sugli orientamenti fissati (compresi orientamenti VICH GL28 e prove OCSE).

(10) Eccezioni

Nel caso di un medicinale veterinario destinato a 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 per lo sviluppo e le prove di cancerogenicità, a meno che:

- a) nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale veterinario da parte dell'animale, oppure
- b) nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'esposizione orale dell'utilizzatore del medicinale veterinario.

II.3A.4. Altri requisiti

II.3A.4.1 Studi speciali

Per gruppi particolari di sostanze o se gli effetti osservati sugli animali durante gli studi per somministrazioni ripetute comprendono alterazioni che indicano, ad esempio, immunotossicità, neurotossicità o una disfunzione endocrina, sono necessarie prove supplementari, ad esempio studi di sensibilizzazione o prove di neurotossicità ritardata. 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.

Per i prodotti per i quali può esserci esposizione di pelle e occhi devono essere forniti studi di irritazione e sensibilizzazione. Tali studi devono essere condotti con la formulazione finale.

All'atto di elaborare tali studi o di valutarne i risultati, occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche più recenti e degli orientamenti fissati.

II.3A.4.2 Osservazioni sugli esseri umani

Si deve indicare se le sostanze farmacologicamente attive del medicinale veterinario sono utilizzate come medicinali in terapia umana. In caso affermativo si devono raccogliere tutti gli effetti osservati negli esseri umani (comprese le reazioni avverse) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione della sicurezza del medicinale veterinario, fornendo se del caso i risultati di studi pubblicati; qualora i componenti del medicinale veterinario non siano usati o abbiano cessato di essere usati come medicinali in terapia umana, se ne devono indicare i motivi, se pubblicamente disponibili.

II.3 A.4.3. **Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli esseri umani**

I requisiti in materia di dati descritti nel presente punto si riferiscono alle sostanze antibatteriche e possono non essere totalmente applicabili ad altri tipi di antimicrobici (vale a dire antivirali, antimicotici e antiprotozoari) anche se, in linea di massima, è possibile seguirli, se del caso.

Per tali prodotti sono necessari dati sulla potenziale comparsa di batteri resistenti o di determinanti di resistenza rilevanti per la salute umana che sono associati all'uso di medicinali veterinari. Il meccanismo di sviluppo e selezione di tale resistenza è particolarmente importante al riguardo. Ove necessario, il richiedente deve proporre misure volte a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'uso previsto del medicinale veterinario.

I dati sulla resistenza rilevanti per l'uso clinico del prodotto negli animali di destinazione devono essere trattati conformemente alla parte II.4A2. Se del caso, è opportuno fornire un rimando ai dati di cui alla parte II.4A2.

- (1) Per gli animali destinati alla produzione di alimenti la valutazione del rischio deve riguardare:
 - a) l'identificazione di batteri resistenti o di determinanti di resistenza che potrebbero essere associati a malattie umane (batteri zoonotici e/o commensali) e che sono selezionati mediante l'uso del medicinale veterinario antimicrobico negli animali di destinazione (identificazione del pericolo);
 - b) la probabilità di rilascio dei pericoli identificati a partire dalla specie animale di destinazione in seguito all'uso del medicinale veterinario in questione;
 - c) la probabilità di una successiva esposizione umana ai pericoli identificati attraverso la via alimentare o il contatto diretto e le conseguenze che ne derivano (effetti negativi per la salute) per la salute umana. Gli orientamenti VICH GL27 e gli orientamenti dell'UE forniscono indicazioni in merito.
- (2) Per gli animali da compagnia, l'esame del rischio per la salute umana o pubblica deve riguardare:
 - a) l'identificazione di batteri resistenti o di determinanti di resistenza che potrebbero essere associati a malattie umane e che sono selezionati mediante l'uso del medicinale veterinario antimicrobico negli animali di destinazione;
 - b) una stima dell'esposizione a batteri zoonotici e commensali nelle specie animali di destinazione in base alle condizioni d'uso del medicinale veterinario in questione;
 - c) un esame della successiva esposizione umana alla resistenza agli antimicrobici (AMR) e delle conseguenze che ne derivano per la salute umana.
- (3) Dev'essere trattata la resistenza nell'ambiente.

II.3A5. **Sicurezza dell'utilizzatore**

Questa sezione deve includere una valutazione degli effetti riscontrati nelle parti da II.3A a II.3A4, mettendoli in rapporto con il tipo e il grado di esposizione umana al prodotto, al fine di formulare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione del rischio.

La sicurezza dell'utilizzatore dev'essere trattata conformemente agli orientamenti del Comitato per i medicinali veterinari (CVMP).

II.3A6. **Valutazione del rischio ambientale**

- (1) Occorre effettuare una valutazione del rischio ambientale per esaminare gli eventuali effetti nocivi che l'utilizzo 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.
- (2) Questa valutazione si compone di due fasi. La prima fase della valutazione è obbligatoria in tutti i casi. Occorre fornire i particolari della valutazione conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. Nella valutazione è necessario indicare la potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a tale esposizione, in particolare tenendo conto degli aspetti seguenti:
 - a) le specie animali di destinazione e le modalità di impiego proposte;
 - b) il metodo di somministrazione e in particolare la probabile quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;

- c) la possibile escrezione nell'ambiente del prodotto, delle sue sostanze attive o dei principali metaboliti da parte degli animali trattati e la persistenza in tali escreti;
- d) lo smaltimento del prodotto veterinario inutilizzato o di altri rifiuti.

- (3) Nella seconda fase è necessario effettuare ulteriori indagini specifiche per quanto riguarda il destino del prodotto e i suoi effetti su ecosistemi particolari, conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. A tal fine occorre tener conto del grado di esposizione del prodotto all'ambiente nonché delle informazioni disponibili sulle proprietà fisiche/chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche delle sostanze interessate, inclusi i metaboliti in caso di rischio individuato, ottenute nel corso delle altre prove e sperimentazioni richieste dal presente regolamento.
- (4) Per i prodotti da impiegare nelle specie destinate alla produzione di alimenti, le sostanze persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT) o molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB) devono essere classificate secondo i criteri dell'allegato XIII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁶⁾ (regolamento REACH) e valutate secondo gli orientamenti pubblicati dall'Agenzia per la valutazione delle sostanze PBT e vPvB contenute nei medicinali veterinari.

II.3B. Studi di residui

- (1) Ai fini del presente punto, si applicano le definizioni del regolamento (CE) n. 470/2009.
- (2) Lo studio della deplezione dei residui nei tessuti edibili o in uova, latte e miele (cera, ove opportuno) provenienti da animali trattati si prefigge di determinare in quali condizioni e in quale misura i residui possano persistere negli alimenti prodotti a partire da tali animali. Inoltre gli studi devono consentire la determinazione di un tempo di attesa.
- (3) Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, i documenti relativi ai residui devono mostrare:
 - a) in quale misura e per quanto tempo i residui del medicinale veterinario o dei suoi metaboliti rimangono nei tessuti edibili dell'animale trattato o nel latte, nelle uova e/o nel miele (nella cera, ove opportuno) ottenuti da tale animale;
 - b) la possibilità di stabilire ragionevoli tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di prevenire qualsiasi rischio per la salute di chi consuma alimenti ottenuti da animali trattati;
 - c) la sufficiente convalida dei metodi analitici utilizzati 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 di attesa.

II.3B1. Identificazione del prodotto

Si deve fornire un'identificazione dei medicinali veterinari utilizzati nelle prove, compresi:

- a) composizione;
- b) risultati delle prove fisiche e chimiche (potenza e purezza) dei lotti interessati;
- c) identificazione del lotto.

II.3B2. Deplezione dei residui (metabolismo e cinetica dei residui)

- (1) Lo scopo di questi studi, che misurano la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione dopo l'ultima somministrazione del medicinale veterinario, è quello di consentire la determinazione dei tempi di attesa necessari per garantire che negli alimenti ottenuti da animali trattati non siano presenti residui che possano costituire un pericolo per i consumatori.

⁽⁶⁾ Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE (GU L 396 del 30.12.2006, pag. 1).

- (2) Dev'essere riportato lo stato attuale degli LMR per i componenti del medicinale veterinario nelle specie di destinazione pertinenti.
- (3) I livelli di residui presenti devono essere determinati un numero sufficiente di volte dopo che l'animale sottoposto a prova ha ricevuto la dose finale del medicinale veterinario. Gli studi sui mammiferi e sugli uccelli devono essere realizzati secondo gli orientamenti VICH GL48 e altri orientamenti pertinenti. Gli studi sui residui nel miele devono essere eseguiti secondo gli orientamenti VICH GL56 e quelli sulla deplezione in specie acquatiche secondo gli orientamenti VICH GL57.
- (4) Sulla base della valutazione, devono essere presentate le motivazioni per il tempo di attesa proposto.

II.3B3. **Metodo di analisi dei residui**

Gli studi di deplezione dei residui, i metodi di analisi e la relativa convalida devono essere effettuati conformemente agli orientamenti VICH GL49.

Il metodo di analisi deve tenere conto dello stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione della domanda.

II.4. **Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)**

II.4A. **Studi preclinici**

Gli studi preclinici hanno lo scopo di indagare la sicurezza e l'efficacia del prodotto per gli animali di destinazione e servono per stabilire l'attività farmacologica, le proprietà farmacocinetiche, la dose e l'intervallo di somministrazione, la resistenza (se applicabile) e la tolleranza del prodotto per gli animali di destinazione.

II.4A1. **Farmacologia**

II.4A.1.1. **Farmacodinamica**

- (1) Si devono caratterizzare gli effetti farmacodinamici delle sostanze attive incluse nel medicinale veterinario.
- (2) Occorre descrivere in modo adeguato il meccanismo d'azione e gli effetti farmacologici su cui si basa l'applicazione raccomandata nella pratica, compresi gli effetti secondari (ove ve ne siano). In genere occorre studiare gli effetti sulle principali funzioni organiche. I risultati devono essere espressi in termini quantitativi (ad esempio, utilizzando le curve dose-effetto e/o le curve tempo-effetto) e, ove possibile, confrontati con una sostanza la cui attività sia ben nota (se l'attività dichiarata è più elevata rispetto alla sostanza la cui attività è ben nota, tale differenza dev'essere dimostrata e si deve dimostrare anche che sia statisticamente significativa).
- (3) Occorre esaminare qualsiasi effetto delle altre caratteristiche del prodotto (ad esempio, via di somministrazione o formulazione) sull'attività farmacologica della sostanza attiva.
- (4) Le tecniche sperimentali, ove non siano procedure standard, devono essere descritte ad un livello di dettaglio tale da garantirne la riproducibilità e permettere di stabilirne la validità. I risultati sperimentali devono essere esposti in modo chiaro e devono essere presentati i risultati di eventuali confronti statistici.
- (5) Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa degli effetti dovuta a somministrazioni ripetute della sostanza.

II.4A.1.2. **Farmacocinetica**

- (1) Nel quadro della valutazione della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario nelle specie animali di destinazione, è necessario disporre dei dati farmacocinetici di base della sostanza attiva, in particolare se si tratta di una sostanza o di una formulazione nuova.
- (2) Gli obiettivi degli studi farmacocinetici nelle specie animali di destinazione possono essere divisi in quattro campi principali:

- a) descrizione delle caratteristiche farmacocinetiche di base (vale a dire assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) della sostanza attiva nella formulazione;
- b) impiego di tali caratteristiche farmacocinetiche di base per studiare la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti nel corso del tempo ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici;
- c) se del caso, raffronto dei parametri farmacocinetici tra specie diverse di destinazione e studio delle eventuali differenze associate alle specie che hanno un'incidenza sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario negli animali di destinazione;
- d) se del caso, raffronto della biodisponibilità a sostegno del collegamento delle informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia tra diversi prodotti, forme farmaceutiche, dosaggi o vie di somministrazione, o raffronto dell'impatto dei cambiamenti nella fabbricazione o nella composizione.

- (3) Nelle specie animali di destinazione, gli studi farmacocinetici sono, di norma, necessari per completare gli studi farmacodinamici e per determinare posologie sicure ed efficaci (via e sito di somministrazione, dose, intervallo di somministrazione, numero di somministrazioni ecc.). È possibile che siano necessari studi farmacocinetici supplementari per determinare la posologia in funzione di alcune variabili della popolazione.
- (4) Qualora gli studi farmacocinetici siano stati presentati nella parte 3 del dossier, occorre farvi riferimento. Per associazioni fisse, cfr. la sezione IV.

II.4A2. **Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli animali**

- (1) Per i medicinali veterinari pertinenti (ad esempio, antimicrobici, antiparassitari), devono essere fornite informazioni sulla resistenza attuale (se del caso) e sulla potenziale comparsa di una resistenza di rilevanza clinica per l'indicazione dichiarata nelle specie animali di destinazione. Ove possibile, devono essere presentate informazioni sul meccanismo o sui meccanismi di resistenza, sulla base genetica molecolare della resistenza e sul tasso di trasferimento dei determinanti della resistenza. Se del caso, devono essere presentate informazioni sulla coresistenza e sulla resistenza crociata. Il richiedente deve proporre misure volte a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'uso previsto del medicinale veterinario in organismi di rilevanza clinica.
- (2) La resistenza che può comportare rischi per gli esseri umani dev'essere trattata conformemente alla parte II.3A4, punto 3. Se del caso, occorre fare riferimento ai dati di cui alla parte II.3A4, punto 3.

II.4A3. **Determinazione e conferma della dose**

Devono essere forniti dati appropriati per giustificare la dose, l'intervallo di somministrazione, la durata del trattamento e l'eventuale intervallo di ripetizione del trattamento proposti.

Per gli studi condotti in condizioni di campo, le informazioni pertinenti devono essere fornite come indicato nella parte II.4B, salvo giustificato motivo.

II.4A4. **Tolleranza nelle specie animali di destinazione**

Occorre studiare la tolleranza locale e sistemica del medicinale veterinario nelle specie animali di destinazione. Gli studi sulla sicurezza negli animali di destinazione si prefiggono di caratterizzare i sintomi di intolleranza e di fissare un margine adeguato di sicurezza utilizzando le vie raccomandate di somministrazione. Ciò è possibile aumentando la dose e/o la durata del trattamento. Le relazioni di questi studi devono contenere particolari di tutti gli effetti farmacologici previsti e di tutte le reazioni avverse. Lo svolgimento di studi sulla sicurezza negli animali di destinazione dev'essere conforme agli orientamenti internazionali della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (VICH) e agli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia. Anche altri studi preclinici, compresi gli studi di cui alla parte 3, e sperimentazioni cliniche, insieme alle informazioni pertinenti della letteratura pubblicata, possono fornire informazioni sulla sicurezza nelle specie di destinazione. Gli studi della tossicità per lo sviluppo effettuati sulle specie animali di destinazione devono essere inclusi qui, mentre una sintesi deve essere fornita nella parte 3 del dossier.

II.4B. Sperimentazioni cliniche**II.4B1. Principi generali**

- (1) Le sperimentazioni cliniche devono essere progettate, eseguite e comunicate tenendo in debita considerazione gli orientamenti internazionali della VICH sulla buona pratica clinica e gli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia. I dati derivanti da sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'Unione possono essere presi in considerazione per la valutazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio solo se sono sufficientemente rappresentativi della situazione dell'Unione.
- (2) I dati sperimentali, come quelli di sperimentazioni esplorative/pilota, o i risultati di approcci non sperimentali devono essere confermati da sperimentazioni cliniche, salvo giustificato motivo.
- (3) Lo scopo delle sperimentazioni cliniche è quello di esaminare, in condizioni di campo, la sicurezza e l'efficacia di un medicinale veterinario per gli animali di destinazione, in condizioni normali di allevamento e/o nell'ambito delle buone prassi veterinarie. Esse devono dimostrare l'effetto del medicinale veterinario dopo la somministrazione alle specie di destinazione previste, utilizzando la posologia e la via o le vie di somministrazione proposte. Il disegno della sperimentazione dev'essere inteso a corroborare le indicazioni e a tener conto di eventuali controindicazioni secondo la specie, l'età, la razza e il sesso, delle istruzioni per l'uso del medicinale veterinario nonché delle eventuali reazioni avverse.
- (4) Tutte le sperimentazioni cliniche veterinarie devono essere realizzate conformemente a un protocollo di sperimentazione particolareggiato.
- (5) Per le formulazioni destinate a essere utilizzate in sperimentazioni cliniche veterinarie nell'Unione, sull'etichetta deve figurare in modo visibile e indelebile la dicitura "esclusivamente per sperimentazioni cliniche veterinarie".
- (6) Salvo giustificato motivo, le sperimentazioni cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali di controllo (sperimentazioni cliniche controllate). I dati ottenuti sull'efficacia con il nuovo prodotto dovranno essere comparati con quelli riguardanti le specie animali di destinazione che hanno ricevuto un medicinale veterinario autorizzato nell'Unione che ha dimostrato un livello di efficacia accettabile ed è stato approvato per le indicazioni proposte per l'uso nelle stesse specie animali di destinazione, oppure un placebo o nessun trattamento. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.
- (7) Nella progettazione del protocollo, nell'analisi e nella valutazione delle sperimentazioni cliniche devono essere utilizzati principi statistici stabiliti conformemente ai pertinenti orientamenti pubblicati dall'Agenzia, salvo giustificato motivo.

II.4B2. Documentazione**II.4B2.1. Risultati degli studi preclinici**

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

- a) delle prove che dimostrano l'attività farmacologica, comprese le prove che dimostrano i meccanismi farmacodinamici su cui è fondato l'effetto terapeutico e le prove che dimostrano il principale profilo farmacocinetico;
- b) delle prove e degli studi sulla resistenza, se del caso;
- c) delle prove che dimostrano la sicurezza negli animali di destinazione;
- d) delle prove per determinare e confermare la dose (compresi l'intervallo di somministrazione, la durata del trattamento e l'eventuale intervallo di ripetizione del trattamento).

Eventuali risultati imprevisi ottenuti nel corso delle prove devono essere descritti in modo dettagliato. Occorre giustificare l'assenza di uno qualsiasi di tali dati. Tutte le relazioni degli studi preclinici devono includere gli elementi seguenti:

- a) un sommario;
- b) un protocollo di studio;
- c) una descrizione dettagliata degli obiettivi, del disegno e dello svolgimento dello studio compresi i metodi seguiti, l'apparecchiatura e il materiale utilizzati, i dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali, l'identificazione degli animali, la dose, la via e lo schema di somministrazione;

- d) un'analisi statistica dei risultati, se del caso;
- e) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale veterinario per gli animali di destinazione.

II.4B2.2. Risultati delle sperimentazioni cliniche

Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascuno sperimentatore su cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prendere 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 medicinale veterinario.

Le osservazioni di ogni sperimentazione clinica devono essere riassunte ricapitolando le sperimentazioni 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 sperimentazioni sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;
- c) per gli animali di controllo precisare se:
 - i) non sono stati sottoposti ad alcun trattamento,
 - ii) hanno ricevuto un placebo, o
 - iii) hanno ricevuto un altro medicinale veterinario autorizzato nell'Unione che ha dimostrato un livello accettabile di efficacia ed è stato approvato per le indicazioni proposte per l'uso nelle stesse specie animali di destinazione, o
 - iv) hanno ricevuto la stessa sostanza attiva in esame in altra formulazione o mediante un'altra via di somministrazione;
- d) la frequenza delle reazioni avverse constatate;
- e) le osservazioni circa l'incidenza sul rendimento degli animali, se del caso;
- f) precisazioni sugli animali sottoposti a prova che possono essere maggiormente a rischio a causa della loro età, delle loro condizioni di allevamento o di alimentazione, della loro destinazione, o sugli animali il cui stato fisiologico o patologico richiede un'attenzione particolare;
- g) una valutazione statistica dei risultati.

Lo sperimentatore principale dovrà trarre conclusioni generali sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale veterinario per gli animali di destinazione alle condizioni di impiego proposte, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento e, se del caso, alle interazioni constatate con altri medicinali veterinari o additivi per mangimi, alle particolari precauzioni d'impiego e agli eventuali sintomi clinici da sovradosaggio.

SEZIONE III

REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI

Fatte salve le disposizioni specifiche di cui alla legislazione dell'Unione in merito al controllo e all'eradicazione di malattie infettive specifiche degli animali, le disposizioni seguenti si applicano ai medicinali veterinari biologici, eccetto quando i prodotti sono destinati ad essere utilizzati in alcune specie o con indicazioni specifiche quali definite alle sezioni IV e V e negli orientamenti pertinenti.

SEZIONE IIIa

REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI DIVERSI DAI MEDICINALI VETERINARI IMMUNOLOGICI

I requisiti illustrati di seguito si applicano ai medicinali veterinari biologici definiti nell'articolo 4, punto 6, eccetto i prodotti definiti nell'articolo 4, punto 5, o salvo disposizioni contrarie di cui alla sezione IV.

È consentita una certa flessibilità per quanto riguarda la conformità ai requisiti specificati nella presente sezione, ma qualsiasi deroga ai requisiti del presente allegato dev'essere scientificamente giustificata e basata sulle proprietà specifiche del prodotto biologico. Per particolari sostanze, a seconda della natura del prodotto, oltre ai requisiti elencati nella presente sezione possono essere richiesti anche dati di sicurezza.

IIIa.1. Parte 1: sintesi del dossier

Cfr. la sezione I.

IIIa.2. Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)**IIIa.2A. Descrizione del prodotto****IIIa.2A1. Composizione qualitativa e quantitativa**

- (1) Dev'essere indicata la composizione qualitativa e quantitativa del medicinale veterinario biologico. La presente sezione contiene informazioni riguardanti:
 - a) le sostanze attive;
 - b) i componenti degli eccipienti, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi gli adiuvanti, i conservanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, le sostanze coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i marcatori ecc.;
 - c) la composizione, cioè l'elenco di tutti i componenti della forma di dosaggio e la loro quantità su base unitaria [compreso ogni eventuale sovradosaggio (*overage*)], la funzione dei componenti e un riferimento alle loro norme di qualità (ad esempio, monografie di una farmacopea o specifiche del fabbricante);
 - d) i solventi di ricostituzione inclusi;
 - e) il tipo di contenitore e la relativa chiusura utilizzati per la forma di dosaggio e per gli eventuali solventi di ricostituzione e dispositivi inclusi, se del caso. Se tali dispositivi non sono forniti insieme al medicinale veterinario biologico, occorre presentare relative informazioni pertinenti.
- (2) Per indicare la composizione quantitativa di tutte le sostanze attive e di tutti gli eccipienti del medicinale veterinario si deve, a seconda della forma farmaceutica, precisare il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume, per ogni sostanza ed eccipiente.
- (3) Ove possibile, l'attività biologica dev'essere espressa in unità di peso o di volume. Nei casi in cui è stata definita un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima, salvo giustificato motivo. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica devono essere espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea europea.
- (4) Per "terminologia usuale" impiegata per designare i componenti del medicinale veterinario biologico s'intende, salva l'applicazione delle altre disposizioni di cui all'articolo 8:
 - a) per le sostanze elencate nella Farmacopea europea o, se non presenti in quest'ultima, nella farmacopea di uno Stato membro, la denominazione principale usata nella relativa monografia, obbligatoria per tutte le sostanze di questo tipo, con riferimento alla farmacopea in questione;

- b) per le altre sostanze, la denominazione comune internazionale (INN) raccomandata dall'OMS, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di esse, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovranno indicare l'origine e il metodo di preparazione, fornendo, all'occorrenza, ogni altra utile precisazione;
- c) per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice "E" attribuito loro nella direttiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. **Sviluppo del prodotto**

Dev'essere fornita una spiegazione che comprenda, a titolo esemplificativo ma non esaustivo:

- a) la scelta della composizione e la scelta dei componenti, in particolare in relazione alle loro funzioni previste e alle rispettive concentrazioni;
- b) l'inclusione di un conservante nella composizione dev'essere giustificata;
- c) il confezionamento primario e l'idoneità del contenitore e del relativo sistema di chiusura utilizzati per la conservazione e l'utilizzo del prodotto finito. Dev'essere presentato uno studio sull'interazione tra il prodotto finito e il confezionamento primario in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione, specialmente quando si tratta di preparati da iniettare;
- d) le caratteristiche microbiologiche (purezza microbiologica e attività antimicrobica) e le istruzioni per l'uso;
- e) il possibile ulteriore confezionamento, eventualmente il confezionamento esterno;
- f) le dimensioni delle confezioni proposte in relazione alla via di somministrazione proposta, alla posologia e alle specie di destinazione;
- g) ogni eventuale sovradosaggio (*overage*) nella formulazione per garantire una potenza minima al termine del periodo di validità, con la relativa giustificazione;
- h) la scelta del processo di fabbricazione della sostanza attiva e del prodotto finito;
- i) devono essere discusse le differenze tra i processi di fabbricazione adottati per produrre i lotti utilizzati nelle sperimentazioni cliniche e il processo descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio;
- j) quando il prodotto finito viene fornito con un dispositivo di dosaggio, dev'essere dimostrata la precisione delle dosi;
- k) nei casi in cui si raccomanda l'utilizzo di un test di accompagnamento con il prodotto finito (es. un test diagnostico), devono essere fornite informazioni pertinenti su tale test.
- l) Tale spiegazione dev'essere corroborata da dati scientifici sullo sviluppo del prodotto.

IIIa.2A3. **Caratterizzazione**

IIIa.2A3.1. **Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche**

- (1) La caratterizzazione di una sostanza biotecnologica o biologica (che comprende la determinazione delle proprietà fisico-chimiche, dell'attività biologica, delle proprietà immunochimiche, della purezza e delle impurezze) mediante tecniche appropriate è necessaria per consentire di stabilire una specifica adeguata. Il riferimento ai soli dati della letteratura non è accettabile, a meno che non sia altrimenti giustificato da una precedente conoscenza di molecole simili per modifiche in cui non vi sono problemi di sicurezza. Un'adeguata caratterizzazione dev'essere effettuata nella fase di sviluppo e, se necessario, a seguito di significative modifiche dei processi.
- (2) Devono essere fornite tutte le informazioni pertinenti disponibili sulla struttura primaria, secondaria e di ordine superiore, comprese le modifiche post-traduzionali (ad esempio, le glicoforme) e altre modifiche della sostanza attiva.
- (3) Si devono fornire dettagli sull'attività biologica (vale a dire la capacità specifica di un prodotto di ottenere un effetto biologico definito). Di norma, l'attività biologica dev'essere determinata o valutata con un metodo appropriato, affidabile e qualificato. La mancanza di tale analisi dev'essere giustificata. Si riconosce che la portata dei dati di caratterizzazione aumenterà durante lo sviluppo.

- (4) Dev'essere fornita la motivazione alla base della scelta dei metodi utilizzati per la caratterizzazione e ne dev'essere giustificata l'idoneità.

IIIa.2A3.2. **Impurezze**

- (1) Devono essere valutate le impurezze relative al processo (ad esempio, le proteine delle cellule ospiti, il DNA delle cellule ospiti, le sostanze residue, le sostanze rilasciate dalla colonna) e le impurezze relative ai prodotti (ad esempio, i precursori, i prodotti di scissione, i prodotti di degradazione, gli aggregati). Si devono fornire informazioni quantitative sulle impurezze, compresa la quantità massima per la dose più elevata. Per alcune impurezze relative al processo (ad esempio, agenti antischiuma), può essere giustificata una stima della *clearance*.
- (2) Nel caso in cui per determinate impurezze siano forniti solo dati qualitativi, ciò deve essere giustificato.

IIIa.2B. **Descrizione del metodo di fabbricazione**

- (1) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 8, dev'essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.
- (2) Devono essere indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o gli impianti proposti in relazione alla fabbricazione, alle prove e al rilascio dei lotti.
- (3) La descrizione del processo di fabbricazione deve comprendere almeno:
- le varie fasi della fabbricazione, compresa la produzione della sostanza attiva e la descrizione delle fasi di purificazione;
 - un diagramma di flusso del processo con tutte le fasi successive, che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e i rischi di effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbiologica;
 - in caso di processo di fabbricazione continuo, indicazioni complete sulle precauzioni da adottare per garantire l'omogeneità e l'uniformità di ogni lotto di prodotto finito. Devono essere fornite informazioni sulle modalità di definizione di un lotto e sulle dimensioni proposte per i lotti commerciali;
 - un elenco di tutte le sostanze utilizzate nelle varie fasi, comprese quelle che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;
 - i dettagli della miscelazione, con i dati quantitativi di tutte le sostanze utilizzate, compreso un esempio per un lotto di fabbricazione rappresentativo;
 - l'elenco dei controlli in corso di fabbricazione, compresi la fase di fabbricazione in cui vengono effettuati e i criteri di accettazione;
 - 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.
- (4) La descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida e/o di valutazione devono essere forniti per le fasi o le prove critiche utilizzate nel processo di fabbricazione (ad esempio, convalida del processo di sterilizzazione, del trattamento o del riempimento asettico) e la convalida del processo di produzione nel suo complesso dev'essere dimostrata fornendo i risultati di tre lotti consecutivi prodotti con il metodo descritto.

IIIa.2C. **Produzione e controllo dei materiali di partenza**

- (1) Ai fini del presente punto per "materiali di partenza" s'intendono tutti i componenti, comprese le sostanze attive, utilizzati nella produzione del medicinale veterinario biologico. I mezzi di coltura utilizzati per la produzione delle sostanze attive devono essere considerati come un unico materiale di partenza.
- (2) Devono essere presentate le composizioni qualitativa e quantitativa qualora le autorità ritengano che tali informazioni siano pertinenti per determinare la qualità del prodotto finito e gli eventuali rischi che potrebbero derivarne.

- (3) Se per la preparazione di tali mezzi di coltura sono utilizzati materiali di origine animale, occorre includere le specie animali e i tessuti utilizzati e dimostrare la conformità alle monografie pertinenti, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea.
- (4) Spetta al richiedente fornire una documentazione attestante che i materiali di partenza, compresi le sementi, le sementi di cellule, i lotti di siero e altro materiale proveniente da specie animali pertinenti ai fini della trasmissione delle TSE nonché 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.
- (5) La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, con riferimento alla monografia pertinente della Farmacopea europea.
- (6) Il dossier deve comprendere tutte le specifiche, le informazioni sulle prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materiali di partenza e i risultati ottenuti su un lotto per la totalità dei componenti utilizzati e dev'essere presentato conformemente alle disposizioni elencate in appresso.
- (7) Al fine di provare la conformità alla specifica definita, occorre presentare certificati di analisi dei materiali di partenza.
- (8) Le sostanze coloranti devono soddisfare in tutti i casi i requisiti fissati dalla direttiva 2009/35/CE.
- (9) L'uso di antibiotici durante la produzione e l'uso di conservanti devono essere conformi alla Farmacopea europea.
- (10) Per i nuovi eccipienti - eccipienti utilizzati per la prima volta nell'Unione in un medicinale veterinario o con una nuova via di somministrazione - occorre fornire informazioni dettagliate sulla fabbricazione, sulla caratterizzazione e sui controlli, con riferimenti ai dati di sicurezza sia clinici che non clinici. Per quanto riguarda le sostanze coloranti, le dichiarazioni di conformità di cui alla parte II.2C2, punti 3 e 4, devono essere considerate sufficienti.

IIIa.2C1. **Materiali di partenza elencati nelle farmacopee**

- (1) Le monografie della Farmacopea europea si applicano a tutti i materiali di partenza che vi figurano, a meno che non sia fornita un'adeguata giustificazione.
- (2) Per le altre sostanze, ciascuno Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale in relazione ai prodotti fabbricati nel proprio territorio.
- (3) La descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea in questione.
- (4) Le prove sistematiche da eseguire su ciascun lotto di materiali di partenza devono 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 i materiali di partenza soddisfano i requisiti di qualità di tale farmacopea.
- (5) Qualora una specifica o altre disposizioni contenute in una monografia della Farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro siano insufficienti a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono esigere dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più adeguate. La presunta insufficienza deve essere comunicata alle autorità responsabili della farmacopea in questione.

IIIa.2C2. **Materiali di partenza non elencati in una farmacopea**

IIIa.2C2.1. **Materiali di partenza di origine biologica**

- (1) Qualora nella fabbricazione dei medicinali veterinari siano utilizzati materiali di origine quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o animale, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici, l'origine, compresa la regione geografica, e la storia dei materiali di partenza devono essere descritte e documentate. Devono essere indicati l'origine, la salute generale e lo stato immunologico degli animali impiegati per la produzione e devono essere utilizzati pool definiti di materiali di origine.

- (2) Dev'essere dimostrata, conformemente alla Farmacopea europea, l'assenza di agenti estranei (batteri, micoplasmi, funghi e virus) nelle sementi, comprese le sementi di cellule e i pool di sieri e, ove possibile, nei materiali di origine dai quali sono state ricavate.
- (3) Per tutte le sostanze di origine biologica impiegate in qualunque fase del processo di fabbricazione si devono fornire le informazioni seguenti: la strategia di fabbricazione, i procedimenti di purificazione e inattivazione con la relativa convalida e tutti i metodi di controllo in corso di fabbricazione destinati a garantire la qualità, la sicurezza e l'omogeneità tra lotti del prodotto finito, nonché i dettagli di eventuali prove di contaminazione effettuate su ogni lotto della sostanza. Occorre indicare le eventuali precauzioni speciali di conservazione del materiale di partenza e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.
- (4) Quando sono utilizzati materiali di partenza di origine animale o umana, devono essere descritte le misure utilizzate per garantire l'assenza di agenti estranei. Se viene rilevata o sospettata la presenza di agenti estranei, il materiale corrispondente dev'essere scartato o trattato con un metodo convalidato al fine di ridurre il rischio di presenza di tali agenti. Se dopo il trattamento si rileva o sospetta la presenza di agenti estranei, il materiale corrispondente deve essere utilizzato soltanto qualora la lavorazione successiva del prodotto ne garantisca l'eliminazione e/o l'inattivazione; l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti estranei devono essere dimostrate.
- (5) In caso di utilizzo di sementi di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non sono state modificate fino al massimo livello dei passaggi effettuati in fase di produzione.
- (6) Per i materiali di partenza ottenuti mediante ingegneria genetica si devono fornire informazioni quali la descrizione delle cellule o dei ceppi di origine, la costruzione del vettore di espressione (nome, origine e funzione del replicone, dell'intensificatore del promotore (*promoter enhancer*) e degli altri elementi regolatori), il controllo della sequenza di DNA o di RNA effettivamente inserita, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotrasfezione, i geni aggiunti o eliminati, le proprietà biologiche della costruzione finale e dei geni espressi, il numero delle copie e la stabilità genetica.
- (7) Nel caso di medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM), la parte relativa alla qualità della domanda dev'essere inoltre accompagnata dai documenti necessari conformemente alla direttiva 2001/18/CE.
- (8) Se necessario, devono essere forniti campioni del materiale di partenza di origine biologica o dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

IIIa.2C2.2. **Materiali di partenza di origine non biologica**

- (1) La descrizione dev'essere fornita sotto forma di monografia comprendente i seguenti punti:
 - a) la denominazione del materiale di partenza, conforme ai requisiti fissati al punto IIIa.2A1(4), integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
 - b) la descrizione del materiale di partenza, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea;
 - c) la funzione del materiale di partenza;
 - d) i metodi di identificazione;
 - e) le eventuali precauzioni speciali di conservazione del materiale di partenza e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

IIIa.2D. **Prove di controllo durante il processo di fabbricazione**

- (1) Il dossier deve comprendere informazioni relative alle prove di controllo in corso di fabbricazione, che vengono effettuate sulle fasi intermedie della fabbricazione al fine di verificare la coerenza del processo di fabbricazione e del prodotto finale. Per ogni prova di controllo devono essere fissate specifiche e devono essere descritti i metodi analitici. Dev'essere fornita la convalida delle prove di controllo, salvo giustificato motivo.

- (2) La specifica del lotto o dei lotti di sostanza attiva deve definire i criteri di accettazione insieme alle prove utilizzate per controllare adeguatamente la qualità della sostanza attiva. Salvo giustificato motivo, dev'essere inclusa una prova per l'attività biologica. Per le impurezze devono essere fissati limiti massimi, tenendo conto degli aspetti relativi alla sicurezza. Dev'essere specificata la qualità microbiologica della sostanza attiva. L'assenza di agenti estranei (batteri, micoplasmi, funghi e virus) dev'essere dimostrata secondo la Farmacopea europea.
- (3) Conformemente alla direttiva 2010/63/UE e alla convenzione europea per la protezione degli animali vertebrati utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici, le prove devono essere effettuate in modo da utilizzare il numero minimo di animali e da causare il minor dolore, la minor sofferenza e angoscia o il danno meno prolungato possibile. Se disponibile, si deve ricorrere a una prova alternativa in vitro quando questa permette di sostituire o ridurre l'impiego di animali o di alleviarne la sofferenza.

IIIa.2E. **Prove di controllo del prodotto finito**

IIIa.2E1 **Specifiche del prodotto finito**

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

Qualora esistano monografie adeguate, se sono stati utilizzati metodi di prova e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, se non presenti in quest'ultima, nella farmacopea di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, rispetterebbe 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 su campioni rappresentativi di ogni lotto di prodotto finito. Se del caso, dev'essere indicata la frequenza delle prove effettuate sul prodotto finale sfuso anziché sul lotto o sui lotti preparati a partire da quest'ultimo. Si deve giustificare la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Devono essere indicati e giustificati i criteri di accettazione per il rilascio. Dev'essere fornita la convalida delle prove di controllo effettuate sul prodotto finito.

Per le impurezze devono essere fissati limiti massimi, tenendo conto degli aspetti relativi alla sicurezza.

IIIa.2E2 **Descrizione dei metodi e convalida delle prove di rilascio**

(1) Caratteristiche generali

Le prove delle caratteristiche generali devono riguardare, se del caso, l'aspetto del prodotto finito e le prove fisiche o chimiche quali il pH, l'osmolalità ecc. Per ognuna di tali caratteristiche il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, le specifiche e gli opportuni limiti di confidenza.

(2) Identificazione e test di potenza (*potency test*)

Se necessario, dev'essere svolta una prova specifica di identificazione della sostanza attiva. Se del caso, la prova di identificazione può essere combinata con il test di potenza (*potency test*).

Dev'essere effettuata una prova di attività o una prova per la quantificazione della sostanza attiva, oppure una prova per misurare quantitativamente la funzionalità (attività biologica/effetto funzionale) che è legata alle proprietà biologiche pertinenti, per dimostrare che ogni lotto conterrà la potenza adeguata a garantirne la sicurezza e l'efficacia.

Se i metodi fisico-chimici non forniscono adeguate informazioni sulla qualità del prodotto, è obbligatorio un saggio biologico. Se possibile, tale saggio deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di confidenza. Nel caso in cui non possano essere eseguite sul prodotto finito, tali prove possono essere effettuate in una fase intermedia del processo di fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo stesso.

Ove avvenga una degradazione durante la fabbricazione del prodotto finito, occorre indicare i livelli massimi accettabili di prodotti di degradazione, singoli e totali, immediatamente dopo la fabbricazione.

(3) Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente

Nella misura in cui ciò sia necessario i componenti dell'eccipiente devono essere sottoposti almeno a prove di identificazione. Per quanto riguarda gli agenti conservanti dev'essere obbligatoria una prova del limite massimo e minimo. È obbligatoria una prova del limite massimo per qualsiasi altro componente dell'eccipiente che potrebbe dar luogo a una reazione avversa. Ove applicabile, si devono verificare nel prodotto finito la quantità e la natura dell'adiuvante e dei suoi componenti, salvo giustificato motivo.

(4) Prove della sterilità e della purezza

L'assenza di agenti estranei (batteri, micoplasmi, funghi ed endotossine batteriche, ove opportuno) dev'essere dimostrata conformemente alla Farmacopea europea. Nell'intento di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di altre sostanze, dovranno essere svolte prove adeguate a seconda del tipo di medicinale veterinario biologico, del metodo e delle condizioni di fabbricazione. Ove per ogni lotto vengano sistematicamente applicate meno prove di quelle richieste dalla Farmacopea europea, le prove effettuate saranno fondamentali per la conformità alla monografia. Occorre comprovare che, se testato integralmente secondo la monografia, il medicinale veterinario biologico rispetterebbe i requisiti.

(5) Umidità residua

La prova dell'umidità residua deve essere effettuata su ogni lotto di prodotto liofilizzato o in compresse.

(6) Volume di riempimento

Devono essere effettuate prove adeguate per dimostrare il corretto volume di riempimento.

IIIa.2E3. **Norme o materiali di riferimento**

Si devono fornire informazioni relative al processo di fabbricazione utilizzato per stabilire il materiale di riferimento. Se per una particolare prova durante lo sviluppo del prodotto sono state utilizzate più norme di riferimento, dev'essere fornita una cronologia di qualificazione che descriva come è stato mantenuto il rapporto tra le diverse norme.

Qualora si utilizzino preparazioni e norme di riferimento diverse da quelle della Farmacopea europea, queste devono essere identificate e descritte dettagliatamente.

IIIa.2F. **Omogeneità tra i lotti**

IIIa.2F1. **Sostanza attiva**

Al fine di garantire che la qualità della sostanza attiva sia omogenea fra i vari lotti e dimostrare la conformità alle specifiche, devono essere forniti dati relativi a lotti rappresentativi.

IIIa.2F2. **Prodotto finito**

Al fine di garantire che la qualità del prodotto sia omogenea tra i vari lotti e dimostrare la conformità alle specifiche, occorre fornire un protocollo completo di tre lotti consecutivi rappresentativi della produzione sistematica.

IIIa.2G. **Prove di stabilità**

(1) Le prove di stabilità riguardano la stabilità della sostanza attiva e del prodotto finito, compresi i solventi, se del caso. Se le sostanze attive sono conservate, le condizioni e la durata previste per la conservazione devono essere definite sulla base dei dati di stabilità; questi possono essere ottenuti sia attraverso prove effettuate sulle sostanze attive stesse, sia attraverso opportune prove sul prodotto finito.

(2) Devono essere descritte le prove che sono state effettuate a sostegno del periodo di validità, delle condizioni di conservazione raccomandate e delle specifiche al termine del periodo di validità proposti dal richiedente. Tali prove devono sempre essere studi in tempo reale e devono essere eseguite su un numero non inferiore a tre lotti rappresentativi prodotti secondo il processo di produzione descritto, nonché su prodotti conservati nei contenitori finali. Le prove comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica effettuate a intervalli regolari sul prodotto finito fino al termine del periodo di validità dichiarata.

- (3) Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità proposto per tutte le condizioni di conservazione proposte. I risultati ottenuti durante lo studio di stabilità devono essere presi in considerazione nel definire le opportune specifiche di formulazione e di rilascio, al fine di garantire la conformità del prodotto al periodo di validità dichiarato.
- (4) In caso di prodotti da somministrare nel mangime, devono essere fornite le informazioni necessarie circa il periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelazione effettuata conformemente alle istruzioni raccomandate.
- (5) Qualora un prodotto finito debba essere ricostituito prima della somministrazione o venga somministrato in acqua da bere, occorre fornire particolari circa il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito conformemente a quanto raccomandato. Occorre presentare dati giustificativi del periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito.
- (6) In caso di contenitori multidose si devono fornire, se del caso, dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del prodotto dopo la prima apertura e si devono definire le specifiche durante l'uso.
- (7) Qualora un prodotto finito possa dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente deve dichiararli e indicare i metodi di identificazione e le procedure di prova utilizzati.
- (8) I dati di stabilità ottenuti da prodotti combinati possono essere utilizzati, ove opportunamente giustificato, per prodotti derivati contenenti uno o più degli stessi componenti.
- (9) Occorre dimostrare l'efficacia di qualsiasi sistema di conservazione. Può essere sufficiente presentare informazioni sull'efficacia dei conservanti in altri medicinali veterinari biologici simili prodotti dallo stesso fabbricante.

IIIa.2H. **Altre informazioni**

Nel dossier possono essere incluse informazioni riguardanti la qualità del medicinale veterinario biologico non contemplate dalla parte IIIa.2 fino alla parte IIIa.2G.

IIIa.3. **Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)**

- (1) Ogni relazione di studio deve includere:
 - a) una copia del piano di studi (protocollo);
 - b) una dichiarazione di conformità alla buona pratica di laboratorio, se del caso;
 - c) una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati;
 - d) una descrizione e una giustificazione del sistema di prove;
 - e) una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente particolareggiata da consentire la valutazione critica dei risultati indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore;
 - f) un'analisi statistica dei risultati, se del caso;
 - g) una discussione dei risultati, con commenti sugli effetti osservati e sui livelli a cui non è osservato alcun effetto, e su qualsiasi risultato insolito;
 - h) il nome del laboratorio;
 - i) il nome del responsabile dello studio;
 - j) la firma e la data;
 - k) luogo e periodo di tempo durante il quale è stato intrapreso lo studio;
 - l) la spiegazione delle abbreviazioni e dei codici, indipendentemente dal fatto che siano accettati o meno a livello internazionale;
 - m) la descrizione delle procedure matematiche e statistiche.

- (2) Gli studi pubblicati possono essere accettati se contengono una quantità sufficiente di dati e dettagli da consentire una valutazione indipendente. Le tecniche sperimentali devono essere descritte ad un livello di dettaglio tale da garantirne la riproducibilità e lo sperimentatore deve dimostrarne la validità. Non sono accettate come documentazione valida le sintesi di studi per i quali non sono disponibili relazioni dettagliate. Al fine di soddisfare determinati requisiti di sicurezza si può fare riferimento all'EPMAR quando la sostanza è stata precedentemente valutata per stabilire gli LMR. Laddove si fa riferimento all'EPMAR non è necessario presentare studi già valutati nell'ambito della valutazione degli LMR; devono essere forniti solo nuovi studi non disponibili per la valutazione degli LMR. Se la via di esposizione (ad esempio, per l'utilizzatore) non è identica a quella utilizzata in conformità al regolamento (UE) 2018/78, potrebbero essere necessari nuovi studi.

IIIa.3A. **Prove di sicurezza**

- (1) La documentazione sulla sicurezza dev'essere adeguata per la valutazione degli elementi seguenti:
- la potenziale tossicità del medicinale veterinario e qualsiasi effetto pericoloso o indesiderato nelle specie di destinazione che possa verificarsi alle condizioni di impiego proposte;
 - i potenziali rischi che l'esposizione al medicinale veterinario comporta per l'uomo, ad esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;
 - i potenziali rischi che l'impiego del medicinale veterinario comporta per l'ambiente.
- (2) In alcuni casi, se i residui in questione sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, potrebbe essere necessario sottoporre a prova questi ultimi.
- (3) Un eccipiente utilizzato per la prima volta in un medicinale veterinario o con un nuovo mezzo di somministrazione dev'essere trattato come una sostanza attiva.
- (4) Devono essere trattate tutte le sezioni elencate nella parte IIIa.3A. A seconda della natura del prodotto, alcune sezioni possono non essere pertinenti e gli studi possono essere omissi, ove giustificato.

IIIa.3A1. **Identificazione precisa del prodotto e delle sue sostanze attive:**

- denominazione comune internazionale (INN);
- denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC);
- numero del *Chemical Abstracts Service* (CAS);
- classificazione terapeutica, farmacologica e chimica;
- sinonimi ed abbreviazioni;
- formula strutturale;
- formula molecolare;
- peso molecolare;
- grado di impurezza;
- composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze;
- descrizione delle proprietà fisiche;
- solubilità in acqua e solventi organici espressa in g/l, con indicazione della temperatura;
- rifrazione della luce, rotazione ottica ecc.;
- formulazione del prodotto.

IIIa.3A2. **Farmacologia**

- (1) Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per chiarire i meccanismi attraverso i quali il medicinale veterinario produce i suoi effetti terapeutici; pertanto devono essere inclusi gli studi farmacologici eseguiti sulle specie animali di destinazione e, ove opportuno, sulle specie diverse da quelle di destinazione. Se del caso, si può includere un rimando agli studi presentati nella parte 4 del dossier.

- (2) Gli studi farmacologici possono anche aiutare a comprendere i fenomeni tossicologici. 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 della sicurezza del medicinale veterinario.
- (3) La documentazione sulla sicurezza dev'essere sempre preceduta dai dati relativi agli esami farmacologici eseguiti su animali da laboratorio e da tutte le informazioni pertinenti ottenute durante gli studi clinici sull'animale di destinazione.

IIIa.3A2.1. **Farmacodinamica**

Occorre fornire informazioni sul meccanismo d'azione delle sostanze attive, come pure informazioni sugli effetti farmacodinamici primari e secondari, onde consentire di comprendere meglio eventuali effetti negativi negli studi realizzati sugli animali. La parte 4A del dossier deve riportare una descrizione dettagliata delle proprietà farmacodinamiche relative all'effetto terapeutico.

IIIa.3A2.2. **Farmacocinetica**

Occorre fornire dati sul destino della sostanza attiva e dei suoi metaboliti negli animali da laboratorio, in particolare in merito all'assorbimento, alla distribuzione, al metabolismo e all'escrezione (ADME). I dati devono essere correlati ai risultati sul rapporto dose/effetto degli studi farmacologici e tossicologici, al fine di determinare gli adeguati livelli di esposizione.

IIIa.3A3. **Tossicologia**

- (1) La documentazione relativa alla tossicologia dev'essere conforme agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia per quanto riguarda l'approccio generale in materia di prove e agli orientamenti per studi specifici. Tali orientamenti comprendono i dati tossicologici necessari per stabilire la sicurezza dell'utilizzatore e la valutazione degli effetti negativi sugli animali di destinazione e sull'ambiente.
- (2) Gli studi di tossicità devono essere condotti sulle sostanze attive e non sul prodotto formulato, a meno che non sia specificamente richiesto altrimenti.
- (3) Gli studi su animali devono essere svolti su ceppi prestabiliti di animali da laboratorio per i quali sono (preferibilmente) disponibili dati storici.

IIIa.3A3.1. **Tossicità per somministrazione unica**

Gli studi sulla tossicità per somministrazione unica possono servire a prevedere:

- a) i possibili effetti di un sovradosaggio acuto nelle specie di destinazione;
- b) i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo;
- c) le dosi da impiegare negli studi per somministrazioni ripetute.

Gli studi sulla tossicità per somministrazione unica devono evidenziare gli effetti tossici acuti 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 dell'utilizzatore; ad esempio, se è previsto che l'utilizzatore possa essere esposto a quantità non trascurabili di medicinale veterinario per inalazione o per contatto cutaneo, tali vie di esposizione devono essere studiate.

IIIa.3A3.2. **Tossicità per somministrazioni ripetute**

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni fisiologiche e/o patologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza attiva o dell'associazione di sostanze attive in esame ed a stabilire come la comparsa di tali alterazioni sia correlata al dosaggio.

Di norma è sufficiente uno studio di tossicità per somministrazioni ripetute su una sola specie di animali da sperimentazione. Tale studio può essere sostituito da uno studio condotto sull'animale di destinazione. La frequenza e la via di somministrazione nonché la durata dello studio devono essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte e/o dell'esposizione dell'utilizzatore. Il richiedente deve giustificare la portata e la durata degli studi e le dosi scelte.

IIIa.3A3.3. **Tolleranza nelle specie di destinazione**

Dev'essere fornita una sintesi di tutti i sintomi di intolleranza che sono stati osservati durante gli studi condotti nelle specie di destinazione, solitamente con la formulazione finale, conformemente ai requisiti della parte IIIa.4A4 (sicurezza degli animali di destinazione). Devono essere indicati gli studi in questione, i dosaggi ai quali si è verificata l'intolleranza e le specie e razze interessate. Devono inoltre essere indicate tutte le alterazioni fisiologiche non previste. Nella parte 4 del dossier devono essere incluse le relazioni complete di tali studi.

IIIa.3A3.4. **Tossicità riproduttiva, compresa la tossicità per lo sviluppo**

(1) Studio degli effetti sulla riproduzione

Per i prodotti destinati agli animali da riproduzione devono essere forniti studi sulla sicurezza per la riproduzione, coerentemente con gli orientamenti VICH GL43. Non sono previsti studi della tossicità riproduttiva su animali da laboratorio per la valutazione degli effetti sull'utilizzatore.

(2) Studio della tossicità per lo sviluppo

Per la valutazione degli effetti nelle specie animali di destinazione, non sono richiesti studi della tossicità per lo sviluppo per i prodotti destinati esclusivamente all'uso in animali non destinati alla riproduzione. Per gli altri prodotti occorre effettuare uno studio della tossicità per lo sviluppo in almeno una specie, che può essere la specie di destinazione.

Per la valutazione della sicurezza dell'utilizzatore devono essere effettuate prove standard di tossicità per lo sviluppo conformemente alle prove standard basate sugli orientamenti fissati (compresi orientamenti VICH GL32 e prove OCSE) in tutti i casi in cui è prevedibile un'esposizione significativa dell'utilizzatore.

IIIa.3A3.5. **Genotossicità**

Occorre eseguire prove sul potenziale genotossico, salvo giustificato motivo, al fine di individuare le alterazioni che una sostanza potrebbe provocare nel materiale genetico delle cellule. È indispensabile valutare le proprietà genotossiche di qualsiasi sostanza destinata a essere inclusa per la prima volta in un medicinale veterinario.

Un gruppo standard di prove di genotossicità deve essere in genere effettuato per le sostanze attive conformemente alle prove standard basate sugli orientamenti fissati (compresi orientamenti VICH GL23 e prove OCSE).

IIIa.3A3.6. **Cancerogenicità**

La decisione di effettuare o meno prove di cancerogenicità deve basarsi sui risultati delle prove di genotossicità, sui rapporti struttura-attività e sulle conclusioni delle prove di tossicità per somministrazioni ripetute che potrebbero dimostrare il potenziale di alterazioni iperplastiche/neoplastiche.

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

Le prove di cancerogenicità devono essere condotte conformemente a prove standard basate sugli orientamenti fissati (compresi orientamenti VICH GL28 e prove OCSE).

IIIa.3A3.7. **Eccezioni**

Nel caso di un medicinale veterinario destinato a 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 per lo sviluppo e le prove di cancerogenicità, a meno che:

- a) nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale veterinario da parte dell'animale, oppure
- b) nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'esposizione orale dell'utilizzatore del medicinale veterinario.

IIIa.3A4. Altri requisiti

IIIa.3A4.1. Studi speciali

Per gruppi particolari di sostanze o se gli effetti osservati sugli animali durante gli studi per somministrazioni ripetute comprendono alterazioni che indicano, ad esempio, immunogenicità, immunotossicità, neurotossicità o una disfunzione endocrina, sono necessarie prove supplementari, ad esempio studi di sensibilizzazione o prove di neurotossicità ritardata. 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.

Per i prodotti per i quali può esserci esposizione di pelle e occhi devono essere forniti studi di irritazione e sensibilizzazione. 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 e degli orientamenti fissati.

IIIa.3A4.2. Osservazioni sugli esseri umani

Si deve indicare se le sostanze farmacologicamente attive del medicinale veterinario sono utilizzate come medicinali in terapia umana; in caso affermativo si devono raccogliere, a partire dagli studi pubblicati, tutti gli effetti osservati negli esseri umani (comprese le reazioni avverse) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione della sicurezza del medicinale veterinario; qualora i componenti del medicinale veterinario non siano usati o abbiano cessato di essere usati come medicinali in terapia umana per motivi di sicurezza, tali motivi devono essere dichiarati, se pubblicamente disponibili.

IIIa.3A4.3. Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli esseri umani

I requisiti in materia di dati menzionati nel presente punto si riferiscono alle sostanze antibatteriche e possono non essere applicabili ad altri tipi di antimicrobici (vale a dire antivirali, antimicotici e antiprotozoari); per le sostanze diverse da quelle antibatteriche per le quali l'esistenza di una resistenza agli antimicrobici è ben stabilita, possono essere applicati gli stessi requisiti, se del caso.

Sono necessari dati sulla potenziale comparsa di batteri resistenti o di determinanti di resistenza rilevanti per la salute umana che sono associati all'uso di medicinali veterinari. Il meccanismo di sviluppo e selezione di tale resistenza è particolarmente importante al riguardo. Ove necessario, occorre proporre misure volte a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'uso previsto del medicinale veterinario.

I dati sulla resistenza rilevanti per l'uso clinico del prodotto negli animali di destinazione devono essere trattati conformemente alla parte IIIa.4A2. Se del caso, è opportuno fornire un rimando ai dati di cui alla parte IIIa.4A2.

- (1) Per gli animali destinati alla produzione di alimenti la valutazione del rischio deve riguardare:
 - a) l'identificazione di batteri resistenti o di determinanti di resistenza che potrebbero essere associati a malattie umane (batteri zoonotici e/o commensali) e che sono selezionati mediante l'uso del medicinale veterinario antimicrobico negli animali di destinazione (identificazione del pericolo);
 - b) la probabilità di rilascio dei pericoli identificati a partire dalla specie animale di destinazione in seguito all'uso del medicinale veterinario in questione;
 - c) la probabilità di una successiva esposizione umana ai pericoli identificati attraverso la via alimentare o il contatto diretto e le conseguenze che ne derivano (effetti negativi per la salute) per la salute umana. Gli orientamenti VICH GL27 e gli orientamenti dell'UE forniscono indicazioni in merito.
- (2) Per gli animali da compagnia, l'esame del rischio per la salute umana o pubblica deve riguardare:
 - a) l'identificazione di batteri resistenti o di determinanti di resistenza che potrebbero essere associati a malattie umane e che sono selezionati mediante l'uso del medicinale veterinario antimicrobico negli animali di destinazione;
 - b) una stima dell'esposizione a batteri zoonotici e commensali nelle specie animali di destinazione in base alle condizioni d'uso del medicinale veterinario in questione;

- c) un esame della successiva esposizione umana alla resistenza agli antimicrobici (AMR) e delle conseguenze che ne derivano per la salute umana.

(3) Dev'essere trattata la resistenza nell'ambiente.

IIIa.3A5. **Sicurezza dell'utilizzatore**

La sezione sulla sicurezza dell'utilizzatore deve includere una valutazione degli effetti riscontrati nelle parti da IIIa.3A a IIIa.3A4, mettendoli in rapporto con il tipo e il grado di esposizione umana al prodotto, al fine di formulare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione del rischio.

La sicurezza dell'utilizzatore dev'essere trattata conformemente agli orientamenti del CVMP.

IIIa.3A6. **Valutazione del rischio ambientale**

IIIa.3A6.1. **Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né costituiti da organismi geneticamente modificati**

(1) Occorre effettuare una valutazione del rischio ambientale per esaminare gli eventuali effetti nocivi che l'utilizzo 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.

(2) Questa valutazione si compone di due fasi. La prima fase della valutazione è obbligatoria in tutti i casi. Occorre fornire i particolari della valutazione conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. Nella valutazione è necessario indicare la potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a tale esposizione, in particolare tenendo conto degli aspetti seguenti:

- a) le specie animali di destinazione e le modalità di impiego proposte;
- b) il metodo di somministrazione e in particolare la probabile quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- c) la possibile escrezione nell'ambiente del prodotto, delle sue sostanze attive o dei principali metaboliti da parte degli animali trattati e la persistenza in tali escreti;
- d) lo smaltimento del prodotto veterinario inutilizzato o di altri rifiuti.

(3) Nella seconda fase è necessario effettuare ulteriori indagini specifiche per quanto riguarda il destino del prodotto e i suoi effetti su ecosistemi particolari, conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. A tal fine occorre tener conto del grado di esposizione del prodotto all'ambiente nonché delle informazioni disponibili sulle proprietà fisiche/chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche delle sostanze interessate, inclusi i metaboliti in caso di rischio individuato, ottenute nel corso delle altre prove e sperimentazioni richieste dal presente regolamento.

Per i prodotti da impiegare nelle specie destinate alla produzione di alimenti, le sostanze persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT) o molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB) devono essere classificate secondo i criteri dell'allegato XIII del regolamento REACH e valutate conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia per la valutazione delle sostanze PBT e vPvB contenute nei medicinali veterinari

IIIa.3A6.2. **Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati**

(1) Nel caso di un medicinale veterinario contenente o costituito da organismi geneticamente modificati, la domanda dev'essere accompagnata dai documenti richiesti a norma dell'articolo 2 e della parte C della direttiva 2001/18/CE.

(2) I potenziali effetti negativi sulla salute umana e sull'ambiente, che possono essere provocati dal trasferimento di un gene dall'OGM ad altri organismi o derivare da modificazioni genetiche, devono essere valutati attentamente caso per caso. Tale valutazione del rischio ambientale ha lo scopo di individuare e valutare i potenziali effetti negativi diretti e indiretti, immediati o differiti, dell'OGM sulla salute umana e sull'ambiente (comprese le piante e gli animali) e dev'essere effettuata conformemente ai principi dell'allegato II della direttiva 2001/18/CE.

IIIa.3B. Studi di residui

- (1) Ai fini del presente punto, si applicano le definizioni del regolamento (CE) n. 470/2009.
- (2) Lo studio della deplezione dei residui nei tessuti edibili o in uova, latte e miele (cera, ove opportuno) provenienti da animali trattati si prefigge di determinare in quali condizioni e in quale misura i residui possano persistere negli alimenti prodotti a partire da tali animali. Inoltre gli studi devono consentire la determinazione di un tempo di attesa.
- (3) Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, i documenti relativi ai residui devono mostrare:
 - a) in quale misura e per quanto tempo i residui del medicinale veterinario o dei suoi metaboliti rimangono nei tessuti edibili dell'animale trattato o nel latte, nelle uova e/o nel miele (nella cera, ove opportuno) ottenuti da tale animale;
 - b) la possibilità di stabilire ragionevoli tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di prevenire qualsiasi rischio per la salute di chi consuma alimenti ottenuti da animali trattati;
 - c) la sufficiente convalida dei metodi analitici utilizzati 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 di attesa.

IIIa.3B1. Identificazione del prodotto

Si deve fornire un'identificazione dei medicinali veterinari utilizzati nelle prove, compresi:

- a) composizione;
- b) risultati delle prove fisiche e chimiche (potenza e purezza) dei lotti interessati;
- c) identificazione del lotto.

IIIa.3B2. Deplezione dei residui

- (1) Lo scopo di questi studi, che misurano la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione dopo l'ultima somministrazione del medicinale veterinario, è quello di consentire la determinazione dei tempi di attesa necessari per garantire che negli alimenti ottenuti da animali trattati non siano presenti residui che possano costituire un pericolo per i consumatori.
- (2) Dev'essere riportato lo stato attuale dei limiti massimi di residui per i componenti del medicinale veterinario nelle specie di destinazione pertinenti.
- (3) I livelli di residui presenti devono essere determinati un numero sufficiente di volte dopo che l'animale sottoposto a prova ha ricevuto la dose finale del medicinale veterinario. Gli studi sui mammiferi e sugli uccelli devono essere realizzati secondo gli orientamenti VICH GL48 e altri orientamenti pertinenti. Gli studi sui residui nel miele devono essere eseguiti secondo gli orientamenti VICH GL56 e quelli sulla deplezione in specie acquatiche secondo gli orientamenti VICH GL57.
- (4) Sulla base della valutazione, devono essere presentate le motivazioni per il tempo di attesa proposto.

IIIa.3B3. Metodo di analisi dei residui

- (1) Gli studi di deplezione dei residui, i metodi di analisi e la relativa convalida devono essere effettuati conformemente agli orientamenti VICH GL49.
- (2) L'idoneità del metodo di analisi proposto dev'essere valutata in relazione allo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione della domanda.

IIIa.4. Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)**IIIa.4A. Studi preclinici**

Gli studi preclinici hanno lo scopo di indagare la sicurezza e l'efficacia del prodotto per gli animali di destinazione e servono per stabilire l'attività farmacologica, le proprietà farmacocinetiche, la dose e l'intervallo di somministrazione, la resistenza (se applicabile) e la tolleranza del prodotto per gli animali di destinazione.

IIIa.4A1. Farmacologia**IIIa.4A1.1. Farmacodinamica**

- (1) Si devono caratterizzare gli effetti farmacodinamici delle sostanze attive incluse nel medicinale veterinario.
- (2) Occorre descrivere in modo adeguato il meccanismo d'azione e gli effetti farmacologici su cui si basa l'applicazione raccomandata nella pratica, compresi gli effetti secondari (ove ve ne siano). In genere occorre studiare gli effetti sulle principali funzioni organiche. I risultati devono essere espressi in termini quantitativi (ad esempio, utilizzando le curve dose-effetto, tempo-effetto, o altre), e, ove possibile, confrontati con una sostanza la cui attività sia ben nota. Se viene dichiarata un'attività più elevata per una sostanza attiva, tale differenza dev'essere dimostrata e si deve dimostrare anche che sia statisticamente significativa.
- (3) Occorre esaminare qualsiasi effetto delle altre caratteristiche del prodotto (ad esempio, via di somministrazione o formulazione) sull'attività farmacologica della sostanza attiva.
- (4) Le tecniche sperimentali, ove non siano procedure standard, devono essere descritte ad un livello di dettaglio tale da garantirne la riproducibilità e permettere di stabilirne la validità. I risultati sperimentali devono essere esposti in modo chiaro e devono essere presentati i risultati di eventuali confronti statistici.
- (5) Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa degli effetti dovuta a somministrazioni ripetute della sostanza.

IIIa.4A1.2. Farmacocinetica

- (1) Nel quadro della valutazione della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario nelle specie animali di destinazione, è necessario disporre dei dati farmacocinetici di base della sostanza attiva, in particolare se si tratta di una sostanza o di una formulazione nuova.
- (2) Gli obiettivi degli studi farmacocinetici nelle specie animali di destinazione possono essere divisi in quattro campi principali:
 - a) descrizione delle caratteristiche farmacocinetiche di base (vale a dire assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) della sostanza attiva nella formulazione;
 - b) studio della relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti nel corso del tempo ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici;
 - c) se del caso, raffronto dei parametri farmacocinetici tra specie diverse di destinazione e studio delle eventuali differenze associate alle specie che hanno un'incidenza sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario negli animali di destinazione;
 - d) se del caso, raffronto della biodisponibilità a sostegno del collegamento delle informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia tra diversi prodotti, forme farmaceutiche, dosaggi o vie di somministrazione, o raffronto dell'impatto dei cambiamenti nella fabbricazione o nella composizione, comprese le formulazioni pilota e finali.
- (3) Nelle specie animali di destinazione, gli studi farmacocinetici sono, di norma, necessari per completare gli studi farmacodinamici e per determinare posologie sicure ed efficaci (via e sito di somministrazione, dose, intervallo di somministrazione, numero di somministrazioni ecc.). È possibile che siano necessari studi farmacocinetici supplementari per determinare la posologia in funzione di alcune variabili della popolazione.

- (4) Qualora gli studi farmacocinetici siano stati presentati nella parte 3 del dossier, occorre farvi riferimento.
- (5) Per associazioni fisse, cfr. la sezione IV.

IIIa.4A2. **Sviluppo della resistenza e relativo rischio negli animali**

- (1) Per i medicinali veterinari biologici pertinenti (ad esempio, sostanze ad attività antimicrobica e antiparassitaria), devono essere fornite informazioni sulla resistenza attuale (se del caso) e sulla potenziale comparsa di una resistenza di rilevanza clinica per l'indicazione dichiarata nelle specie animali di destinazione. Ove possibile, devono essere presentate informazioni sul meccanismo o sui meccanismi di resistenza, sulla base genetica molecolare della resistenza e sul tasso di trasferimento dei determinanti della resistenza. Se del caso, devono essere presentate informazioni sulla coresistenza e sulla resistenza crociata. Il richiedente deve proporre misure volte a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'uso previsto del medicinale veterinario in organismi di rilevanza clinica.
- (2) La resistenza che può comportare rischi per gli esseri umani dev'essere trattata nella parte 3 del dossier. Se del caso occorre fare riferimento ai dati di cui alla parte 3 del dossier.

IIIa.4A3. **Determinazione e conferma della dose**

- (1) Devono essere forniti dati appropriati per giustificare la dose, l'intervallo di somministrazione, la durata del trattamento e l'eventuale intervallo di ripetizione del trattamento proposti.
- (2) Per gli studi condotti in condizioni di campo, le informazioni pertinenti devono essere fornite come indicato negli studi clinici.

IIIa.4A4. **Tolleranza nelle specie animali di destinazione**

- (1) Occorre studiare la tolleranza locale e sistemica del medicinale veterinario nelle specie animali di destinazione. Gli studi sulla sicurezza negli animali di destinazione si prefiggono di caratterizzare i sintomi di intolleranza e di fissare un margine adeguato di sicurezza utilizzando le vie raccomandate di somministrazione. Ciò è possibile aumentando la dose e/o la durata del trattamento.
- (2) Le relazioni di questi studi devono contenere particolari di tutti gli effetti farmacologici previsti e di tutte le reazioni avverse. Lo svolgimento di studi sulla sicurezza negli animali di destinazione dev'essere conforme agli orientamenti della VICH e agli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia. Anche altri studi preclinici e clinici, insieme alle informazioni pertinenti della letteratura pubblicata, possono fornire informazioni sulla sicurezza nelle specie di destinazione.

IIIa.4B. **Sperimentazioni cliniche**

IIIa.4B1. **Principi generali**

- (1) Le sperimentazioni cliniche devono essere progettate, eseguite e comunicate tenendo conto degli orientamenti della VICH e degli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia. I dati derivanti da sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'Unione possono essere presi in considerazione per la valutazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio solo se sono sufficientemente rappresentativi della situazione dell'Unione.
- (2) I dati sperimentali, come quelli di sperimentazioni esplorative/pilota, o i risultati di approcci non sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in condizioni di campo normali, salvo giustificato motivo.
- (3) Lo scopo delle sperimentazioni cliniche è quello di esaminare, in condizioni di campo, la sicurezza e l'efficacia di un medicinale veterinario per gli animali di destinazione, in condizioni normali di allevamento e/o nell'ambito delle buone prassi veterinarie. Esse devono dimostrare l'effetto del medicinale veterinario dopo la somministrazione alle specie di destinazione previste, utilizzando la posologia e la via o le vie di somministrazione proposte. Il disegno della sperimentazione dev'essere inteso a corroborare le indicazioni e a tener conto di eventuali controindicazioni secondo la specie, l'età, la razza e il sesso, delle istruzioni per l'uso del medicinale veterinario nonché delle eventuali reazioni avverse.
- (4) Tutte le sperimentazioni cliniche veterinarie devono essere realizzate conformemente a un protocollo di sperimentazione particolareggiato. Per le formulazioni destinate a essere utilizzate in sperimentazioni cliniche veterinarie nell'Unione, sull'etichetta deve figurare in modo visibile e indelebile la dicitura "esclusivamente per sperimentazioni cliniche veterinarie".

- (5) Salvo giustificato motivo, le sperimentazioni cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali di controllo (sperimentazioni cliniche controllate). I dati ottenuti sull'efficacia con il nuovo prodotto dovranno essere comparati con quelli riguardanti le specie animali di destinazione che hanno ricevuto un medicinale veterinario autorizzato nell'Unione che ha dimostrato un livello di efficacia accettabile ed è stato approvato per le indicazioni proposte per l'uso nelle stesse specie animali di destinazione, oppure un placebo o nessun trattamento. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.
- (6) Nella progettazione del protocollo, nell'analisi e nella valutazione delle sperimentazioni cliniche devono essere utilizzati principi statistici stabiliti conformemente ai pertinenti orientamenti pubblicati dall'Agenzia, salvo giustificato motivo.

IIIa.4B2. Documentazione

Il dossier sull'efficacia deve includere tutti i documenti relativi alle prove precliniche e cliniche, favorevoli o meno al medicinale veterinario, per consentire una valutazione globale obiettiva del rapporto beneficio/rischio del prodotto.

IIIa.4B2.1. Risultati degli studi preclinici

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

- a) delle prove che dimostrano l'attività farmacologica;
- b) delle prove che dimostrano i meccanismi farmacodinamici su cui è fondato l'effetto terapeutico;
- c) delle prove che dimostrano il principale profilo farmacocinetico;
- d) delle prove che dimostrano la sicurezza negli animali di destinazione;
- e) delle prove per determinare e confermare la dose (compresi l'intervallo di somministrazione, la durata del trattamento e l'eventuale intervallo di ripetizione trattamento);
- f) delle prove e degli studi sulla resistenza, se del caso.

Eventuali risultati imprevisi ottenuti nel corso delle prove devono essere descritti in modo dettagliato. Inoltre tutte le relazioni degli studi preclinici devono includere gli elementi seguenti:

- a) un sommario;
- b) un protocollo di studio;
- c) una descrizione dettagliata degli obiettivi, del disegno e dello svolgimento dello studio compresi i metodi seguiti, l'apparecchiatura e il materiale utilizzati, i dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali, l'identificazione degli animali, la dose, la via e lo schema di somministrazione;
- d) un'analisi statistica dei risultati;
- e) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale veterinario per gli animali di destinazione.

Occorre giustificare l'assenza di uno qualsiasi di tali dati.

IIIa.4B2.2. Risultati delle sperimentazioni cliniche

Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascuno sperimentatore su cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prendere 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 medicinale veterinario.

Le osservazioni di ogni sperimentazione clinica devono essere riassunte ricapitolando le sperimentazioni 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 sperimentazioni sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;

- c) per gli animali di controllo precisare se:
- i) non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
 - ii) hanno ricevuto un placebo;
 - iii) hanno ricevuto un altro medicinale veterinario autorizzato nell'Unione che ha dimostrato un livello accettabile di efficacia ed è stato approvato per le indicazioni proposte per l'uso nelle stesse specie animali di destinazione; o
 - iv) hanno ricevuto la stessa sostanza attiva in esame in altra formulazione o mediante un'altra via di somministrazione;
- d) la frequenza delle reazioni avverse constatate;
- e) le osservazioni circa l'incidenza sul rendimento degli animali, se del caso;
- f) precisazioni sugli animali sottoposti a prova che possono essere maggiormente a rischio a causa della loro età, delle loro condizioni di allevamento o di alimentazione, della loro destinazione, o sugli animali il cui stato fisiologico o patologico richiede un'attenzione particolare;
- g) una valutazione statistica dei risultati.

Lo sperimentatore principale dovrà trarre conclusioni generali sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale veterinario per gli animali di destinazione alle condizioni di impiego proposte, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento e, se del caso, alle interazioni constatate con altri medicinali veterinari o additivi per mangimi, alle particolari precauzioni d'impiego e agli eventuali sintomi clinici da sovradosaggio.

SEZIONE IIIb

REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI IMMUNOLOGICI

I requisiti illustrati di seguito si applicano ai medicinali veterinari immunologici definiti nell'articolo 4, punto 5, salvo disposizioni contrarie di cui alla sezione IV.

IIIb.1. **Parte 1: sintesi del dossier**

Cfr. la sezione I.

IIIb.2. **Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici e microbiologici)**

IIIb.2A. **Descrizione del prodotto**

IIIb.2A1. **Composizione qualitativa e quantitativa**

- (1) Per composizione qualitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario immunologico s'intende la designazione o la descrizione:
- a) delle sostanze attive;
 - b) dei componenti degli adiuvanti,
 - c) dei componenti di altri eccipienti, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, le sostanze coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i marcatori ecc.,
 - d) dei solventi di ricostituzione inclusi.
- (2) I dati del punto 1 devono essere integrati da ogni utile precisazione circa il confezionamento primario e, se pertinente, il confezionamento esterno e, se del caso, il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzo o la somministrazione del medicinale veterinario immunologico e che saranno forniti insieme ad esso. Se tali dispositivi non sono forniti insieme al medicinale veterinario immunologico, occorre presentare le relative informazioni pertinenti, ove ciò sia necessario per la valutazione del prodotto.
- (3) Per terminologia usuale impiegata per designare i componenti del medicinale veterinario immunologico s'intende, salva l'applicazione delle altre disposizioni di cui all'articolo 8:

- a) per le sostanze elencate nella Farmacopea europea o, se non presenti in quest'ultima, nella farmacopea di uno Stato membro, la denominazione principale usata nella relativa monografia, obbligatoria per tutte le sostanze di questo tipo, con riferimento alla farmacopea in questione;
 - b) per le altre sostanze, la denominazione comune internazionale (INN) raccomandata dall'OMS, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di esse, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovranno indicare l'origine e il metodo di preparazione, fornendo, all'occorrenza, ogni altra utile precisazione;
 - c) per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice "E" attribuito loro nella direttiva 2009/35/CE.
- (4) Per indicare la composizione quantitativa delle sostanze attive di un medicinale veterinario immunologico si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto proteico specifico, il peso, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose o di volume e per quanto riguarda l'adiuvante e i componenti degli eccipienti, il peso o il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni fornite nella parte IIb.2B.
- (5) Nei casi in cui è stata definita un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.
- (6) Le unità di attività biologica per le quali non esistono dati pubblicati devono essere espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività dei costituenti, indicando ad esempio la quantità determinata dalla titolazione o dal test di potenza (*potency test*) del prodotto finale.
- (7) La composizione dev'essere indicata in termini di quantità minime e, se del caso, con quantità massime.

IIIb.2A2. **Sviluppo del prodotto**

- (1) Dev'essere fornita una spiegazione riguardo, tra l'altro, ai seguenti aspetti:
- a) la scelta della composizione e la scelta dei componenti, in particolare in relazione alle loro funzioni previste e alle rispettive concentrazioni;
 - b) l'inclusione di un conservante nella composizione dev'essere giustificata;
 - c) il confezionamento primario e l'idoneità del contenitore e del relativo sistema di chiusura utilizzati per la conservazione e l'utilizzo del prodotto finito. Dev'essere presentato uno studio sull'interazione tra il prodotto finito e il confezionamento primario in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione, specialmente quando si tratta di preparati da iniettare;
 - d) il possibile ulteriore confezionamento, eventualmente il confezionamento esterno;
 - e) le dimensioni delle confezioni proposte in relazione alla via di somministrazione proposta, alla posologia e alle specie di destinazione;
 - f) ogni eventuale sovradosaggio (*overage*) nella formulazione per garantire una potenza minima/un tenore minimo di antigeni al termine del periodo di validità, con la relativa giustificazione;
 - g) la scelta del processo di fabbricazione della sostanza attiva e del prodotto finito;
 - h) devono essere discusse le differenze tra i processi di fabbricazione adottati per produrre i lotti utilizzati nelle sperimentazioni cliniche e il processo descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio;
 - i) nei casi in cui si raccomanda l'utilizzo di un test di accompagnamento con il prodotto finito (es. un test diagnostico), devono essere fornite informazioni pertinenti su tale test.
- (2) Tale spiegazione dev'essere corroborata da dati scientifici sullo sviluppo del prodotto.

IIIb.2B. Descrizione del metodo di fabbricazione

- (1) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 8, dev'essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute, compresa l'identificazione delle fasi principali del processo di produzione.
- (2) La descrizione del processo di fabbricazione deve comprendere almeno:
 - a) le varie fasi della fabbricazione (compresi la produzione dell'antigene e i processi di purificazione), corredata di un diagramma di flusso del processo che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e i rischi di effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbiologica;
 - b) in caso di processo di fabbricazione continuo, indicazioni complete sulle precauzioni da adottare per garantire l'omogeneità e l'uniformità di ogni lotto di prodotto finito. Devono essere fornite informazioni sulle modalità di definizione di un lotto e sulle dimensioni proposte per i lotti commerciali;
 - c) un elenco di tutte le sostanze utilizzate nelle varie fasi, comprese quelle che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;
 - d) i dettagli della miscelazione, con i dati quantitativi di tutte le sostanze utilizzate, compreso un esempio per un lotto di fabbricazione rappresentativo;
 - e) l'elenco dei controlli in corso di fabbricazione, compresa la fase di fabbricazione in cui vengono effettuati;
 - f) 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.
- (3) Dev'essere descritta e documentata la convalida di tutti i metodi di controllo utilizzati nel processo di fabbricazione e devono essere forniti i risultati, salvo giustificato motivo. È necessario dimostrare la convalida delle fasi principali del processo di produzione nonché la convalida del processo di produzione nel suo complesso, fornendo i risultati di tre lotti consecutivi prodotti utilizzando il metodo descritto.

IIIb.2C. Produzione e controllo dei materiali di partenza

- (1) Ai fini della presente parte, per "materiali di partenza" s'intendono tutti i componenti utilizzati nella produzione del medicinale veterinario immunologico.
- (2) I sistemi adiuvanti pronti per l'uso disponibili in commercio designati da un marchio come pure i mezzi di coltura utilizzati per la produzione della sostanza attiva costituiti da più componenti sono considerati un unico materiale di partenza. Ciononostante devono essere presentate le composizioni qualitativa e quantitativa qualora le autorità ritengano che tali informazioni siano pertinenti per determinare la qualità del prodotto finito e gli eventuali rischi che potrebbero derivarne.
- (3) Se per la preparazione di tali mezzi di coltura o dei sistemi adiuvanti sono utilizzati materiali di origine animale, occorre includere le specie animali e i tessuti utilizzati e dimostrare la conformità alle monografie pertinenti, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea.
- (4) Spetta al richiedente fornire una documentazione attestante che i materiali di partenza, compresi le semenze, le semenze di cellule, i lotti di siero e altro materiale proveniente da specie animali pertinenti ai fini della trasmissione delle TSE nonché 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 idoneità rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, con riferimento alla monografia pertinente della Farmacopea europea.
- (5) Il dossier deve comprendere tutte le specifiche, le informazioni sulle prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materiali di partenza e i risultati ottenuti su un lotto per la totalità dei componenti utilizzati e dev'essere presentato conformemente ai requisiti della presente parte.

- (6) Al fine di provare la conformità alla specifica definita, occorre presentare certificati di analisi dei materiali di partenza.
- (7) Le sostanze coloranti devono soddisfare in tutti i casi i requisiti fissati dalla direttiva 2009/35/CE.
- (8) L'uso di antibiotici durante la produzione e l'inclusione di conservanti nella composizione del prodotto finito devono essere giustificati e conformi alla Farmacopea europea.
- (9) Per i nuovi eccipienti, cioè gli eccipienti utilizzati per la prima volta nell'Unione in un medicinale veterinario o con una nuova via di somministrazione, occorre fornire informazioni dettagliate sulla fabbricazione, sulla caratterizzazione e sui controlli, con riferimenti ai dati di sicurezza sia clinici che non clinici. Per quanto riguarda le sostanze coloranti, le dichiarazioni di conformità di cui alla parte II.2C2, punti 3 e 4, devono essere considerate sufficienti.

IIIb.2C1. **Materiali di partenza elencati nelle farmacopee**

- (1) Le monografie della Farmacopea europea si applicano a tutti i materiali di partenza che vi figurano, a meno che non sia fornita un'adeguata giustificazione.
- (2) Per le altre sostanze, ciascuno Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale in relazione ai prodotti fabbricati nel proprio territorio.
- (3) La descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea in questione.
- (4) Le prove sistematiche da eseguire su ciascun lotto di materiali di partenza devono 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 i materiali di partenza soddisfano i requisiti di qualità di tale farmacopea.
- (5) Qualora una specifica o altre disposizioni contenute in una monografia della Farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro siano insufficienti a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono esigere dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più adeguate. La presunta insufficienza deve essere comunicata alle autorità responsabili della farmacopea in questione.

IIIb.2C2. **Materiali di partenza non elencati in una farmacopea**

IIIb.2C2.1. **Materiali di partenza di origine biologica**

- (1) La descrizione dev'essere fornita sotto forma di monografia.
- (2) La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze o su determinate semenze di cellule. Per la produzione di medicinali veterinari immunologici costituiti da siero devono essere indicati l'origine, lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali impiegati per la produzione e devono essere utilizzati pool definiti di materiali di origine.
- (3) L'origine, inclusa la regione geografica, e la storia dei materiali di partenza devono essere descritte e documentate.
- (4) Per i materiali di partenza ottenuti mediante ingegneria genetica si devono fornire informazioni quali la descrizione delle cellule o dei ceppi di origine, la costruzione del vettore di espressione (nome, origine e funzione del replicone, dell'intensificatore del promotore (*promoter enhancer*) e degli altri elementi regolatori), il controllo della sequenza di DNA o di RNA effettivamente inserita, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotrasfezione, i geni aggiunti o eliminati, le proprietà biologiche della costruzione finale e dei geni espressi, il numero delle copie e la stabilità genetica.
- (5) Nel caso di medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM), la parte relativa alla qualità della domanda dev'essere inoltre accompagnata dai documenti necessari conformemente alla direttiva 2001/18/CE.

- (6) Le semenze, compresi le semenze di cellule e il siero grezzo per la produzione di antisieri, devono essere sottoposte a prove di identificazione e dev'essere dimostrata l'assenza di agenti estranei conformemente alla Farmacopea europea.
- (7) Si devono fornire informazioni per tutte le sostanze di origine biologica impiegate in qualunque fase del processo di fabbricazione Tali informazioni devono comprendere:
 - a) una descrizione dettagliata circa l'origine dei materiali;
 - b) una descrizione dettagliata di qualsiasi operazione di trattamento, purificazione e inattivazione realizzata, accompagnata da dati circa la convalida di tali processi e dei controlli effettuati durante la produzione;
 - c) una descrizione dettagliata delle prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.
- (8) Se viene rilevata o sospettata la presenza di agenti estranei, il materiale corrispondente dev'essere scartato o trattato con un metodo convalidato al fine di ridurre il rischio di presenza di tali agenti. Se dopo il trattamento si rileva o sospetta la presenza di agenti estranei, il materiale corrispondente deve essere utilizzato soltanto qualora la lavorazione successiva del prodotto ne garantisca l'eliminazione e/o l'inattivazione; l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti estranei devono essere dimostrate.
- (9) In caso di utilizzo 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.
- (10) Nel caso di vaccini vivi attenuati si deve fornire la conferma della stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza. Tranne qualora l'attenuazione sia associata a una caratteristica specifica (ad esempio marcatore genetico, stabilità termica), ciò è di norma confermato dall'assenza di reversione alla virulenza nelle specie animali di destinazione.
- (11) Se necessario, devono essere forniti campioni del materiale di partenza di origine biologica o dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

IIIb.2C2.2. **Materiali di partenza di origine non biologica**

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

- a) la denominazione del materiale di partenza, conforme ai requisiti fissati al punto 3 della parte IIIb.2A1., integrata con eventuali sinonimi commerciali o scientifici;
- b) la descrizione del materiale di partenza, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea;
- c) la funzione del materiale di partenza;
- d) i metodi di identificazione;
- e) le eventuali precauzioni speciali di conservazione del materiale di partenza e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

IIIb.2D. **Prove di controllo durante il processo di fabbricazione**

- (1) Il dossier deve comprendere informazioni relative alle prove di controllo effettuate sulle fasi intermedie della fabbricazione al fine di verificare la coerenza del processo di fabbricazione e del prodotto finale. Per ogni prova di controllo devono essere fissate specifiche e devono essere descritti i metodi analitici. Dev'essere fornita la convalida delle prove di controllo per i parametri considerati critici per il processo di fabbricazione, salvo giustificato motivo.
- (2) Nel caso di vaccini inattivati o detossificati, l'inattivazione o la detossificazione devono essere controllate nel corso di ogni ciclo di produzione il prima possibile dopo la fine del processo di inattivazione o di detossificazione e, se del caso, dopo la neutralizzazione, ma prima della fase di produzione successiva.
- (3) Conformemente alle disposizioni della direttiva 2010/63/UE e alla convenzione europea per la protezione degli animali vertebrati utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici, le prove devono essere effettuate in modo da utilizzare il numero minimo di animali e da causare il minor dolore, la minor sofferenza e angoscia o il danno meno prolungato possibile. Se disponibile, si deve ricorrere a una prova alternativa in vitro quando questa permette di sostituire o ridurre l'impiego di animali o di alleviarne la sofferenza.

IIIb.2E. Prove di controllo del prodotto finito

- (1) Per tutte le prove occorre fornire una descrizione sufficientemente dettagliata delle tecniche di analisi del prodotto finito per consentire una valutazione della qualità.
- (2) Qualora esistano monografie adeguate, se sono stati utilizzati metodi di prova e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, se non presenti in quest'ultima, nella farmacopea di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, rispetterebbe 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 su campioni rappresentativi di ogni lotto di prodotto finito. Dev'essere indicata la frequenza delle prove effettuate sul vaccino finale sfuso anziché sul lotto o sui lotti preparati a partire da quest'ultimo. Si devono indicare e giustificare i limiti di rilascio. Dev'essere fornita la convalida delle prove di controllo effettuate sul prodotto finito.
- (3) Devono essere fornite informazioni relative alla determinazione e alla sostituzione del materiale di riferimento. Se sono state utilizzate più norme di riferimento, dev'essere fornita una cronologia di qualificazione che descriva come è stato mantenuto il rapporto tra le diverse norme.
- (4) Se disponibili, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea europea. Qualora si utilizzino altre preparazioni e norme di riferimento, queste devono essere identificate e descritte dettagliatamente.
- (5) Conformemente alle disposizioni della direttiva 2010/63/UE e alla convenzione europea per la protezione degli animali vertebrati utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici, le prove devono essere effettuate in modo da utilizzare il numero minimo di animali e da causare il minor dolore, la minor sofferenza e angoscia o il danno meno prolungato possibile. Se disponibile, si deve ricorrere a una prova alternativa in vitro quando questa permette di sostituire o ridurre l'impiego di animali o di alleviarne la sofferenza.
- (6) **Caratteristiche generali del prodotto finito**
Le prove delle caratteristiche generali devono riguardare, se del caso, l'aspetto e le prove fisiche o chimiche quali la conducibilità, il pH, la viscosità ecc. Per ognuna di tali caratteristiche il richiedente deve definire le specifiche e gli opportuni limiti di accettazione.
- (7) **Identificazione delle sostanze attive**
Se necessario, dev'essere svolta una prova specifica di identificazione. Se del caso, la prova di identificazione può essere combinata con il titolo o il test di potenza (*potency test*) del lotto.
- (8) **Titolo o potenza del lotto**
Occorre procedere alla quantificazione della sostanza attiva in ciascuno dei lotti per dimostrare che ogni lotto conterrà la potenza o il titolo adeguato a garantirne la sicurezza e l'efficacia.
- (9) **Identificazione e dosaggio degli adiuvanti**
Nel prodotto finito si devono verificare la quantità e la natura dell'adiuvante e dei suoi componenti, salvo giustificato motivo.
- (10) **Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente**
Nella misura in cui ciò sia necessario i componenti dell'eccipiente devono essere sottoposti almeno a prove di identificazione.
Per quanto riguarda gli agenti conservanti dev'essere obbligatoria una prova del limite massimo e minimo. È obbligatoria una prova del limite massimo per qualsiasi altro componente dell'eccipiente che potrebbe dar luogo a una reazione avversa.
- (11) **Prova della sterilità e della purezza**
Per i prodotti somministrati per via parenterale dev'essere dimostrata l'assenza di agenti estranei (batteri, micoplasmi, funghi ed endotossine batteriche, ove opportuno) conformemente alla Farmacopea europea. Per i prodotti non liquidi che non sono somministrati per via parenterale, se opportunamente giustificato, può essere accettata la conformità a un limite massimo di carica microbica (*bioburden*) invece della prova della sterilità.

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 di medicinale veterinario immunologico, del metodo e delle condizioni di fabbricazione. Dev'essere utilizzato un approccio basato sul rischio per dimostrare l'assenza di agenti estranei come descritto nella Farmacopea europea.

(12) Umidità residua

La prova dell'umidità residua dev'essere effettuata su ogni lotto di prodotto liofilizzato.

(13) Volume di riempimento

Devono essere effettuate prove adeguate per dimostrare il corretto volume di riempimento.

IIIb.2F. **Omogeneità tra i lotti**

Al fine di garantire che la qualità del prodotto sia omogenea tra i vari lotti e dimostrare la conformità alle specifiche, occorre fornire un protocollo completo di tre lotti consecutivi rappresentativi della produzione sistematica, con l'indicazione dei risultati di tutte le prove eseguite nel corso della produzione e sul prodotto finito. I dati di omogeneità ottenuti da prodotti combinati possono essere utilizzati per prodotti derivati contenenti uno o più degli stessi componenti.

IIIb.2G. **Prove di stabilità**

(1) Le prove di stabilità riguardano la stabilità della sostanza attiva e del prodotto finito, compresi i solventi, se del caso.

(2) Devono essere descritte le prove che sono state effettuate a sostegno del periodo di validità, delle condizioni di conservazione raccomandate e delle specifiche al termine del periodo di validità proposti per la sostanza attiva e il prodotto finito. Tali prove devono sempre essere studi in tempo reale.

Se vengono conservati prodotti intermedi ottenuti in varie fasi del processo di fabbricazione, le condizioni e la durata di conservazione previste devono essere adeguatamente giustificate sulla base dei dati di stabilità disponibili.

(3) Prove di stabilità per il prodotto finito devono essere eseguite su un numero non inferiore a tre lotti rappresentativi prodotti secondo il processo di produzione descritto nonché su prodotti conservati nei contenitori finali; le prove comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica effettuate a intervalli regolari sul prodotto finito fino a tre mesi dopo il termine del periodo di validità dichiarato.

(4) Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità proposto per tutte le condizioni di conservazione proposte. I risultati ottenuti durante lo studio di stabilità devono essere presi in considerazione nel definire le opportune specifiche di formulazione e di rilascio, al fine di garantire la conformità del prodotto al periodo di validità dichiarato.

(5) In caso di prodotti da somministrare nel mangime, devono essere fornite le informazioni necessarie circa il periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelazione effettuata conformemente alle istruzioni raccomandate.

(6) Qualora un prodotto finito debba essere ricostituito prima della somministrazione o venga somministrato in acqua da bere, occorre fornire particolari circa il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito conformemente a quanto raccomandato. Occorre presentare dati giustificativi del periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito.

(7) I dati di stabilità ottenuti da prodotti combinati possono essere utilizzati, ove opportunamente giustificato, per prodotti derivati contenenti uno o più degli stessi componenti.

(8) In caso di contenitori multidose si devono fornire, se del caso, dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del prodotto dopo la prima apertura e si devono definire le specifiche della validità durante l'uso.

(9) Occorre dimostrare l'efficacia di qualsiasi sistema di conservazione.

(10) Può essere sufficiente presentare informazioni sull'efficacia dei conservanti in altri medicinali veterinari immunologici simili prodotti dallo stesso fabbricante.

- (11) Se le sostanze attive sono conservate, le condizioni e la durata previste per la conservazione devono essere definite sulla base dei dati di stabilità. Tali dati possono essere ottenuti sia attraverso prove effettuate sulle sostanze attive stesse, sia attraverso opportune prove sul prodotto finito.

IIIb.2H. **Altre informazioni**

Nel dossier possono essere incluse informazioni riguardanti la qualità del medicinale veterinario immunologico non contemplate dalla presente sezione.

IIIb.3. **Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)**

IIIb.3A. **Requisiti generali**

- (1) La documentazione sulla sicurezza dev'essere adeguata per la valutazione degli elementi seguenti:
- a) la sicurezza del medicinale veterinario immunologico quando viene somministrato alle specie di destinazione e qualsiasi effetto indesiderato che possa verificarsi alle condizioni di impiego proposte; tali effetti indesiderati devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del prodotto;
 - b) i potenziali effetti nocivi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario o della sostanza negli alimenti ottenuti da animali trattati;
 - c) i potenziali rischi che l'esposizione al medicinale veterinario comporta per l'uomo, ad esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;
 - d) i potenziali rischi che l'impiego del medicinale veterinario comporta per l'ambiente.
- (2) Gli studi preclinici devono essere effettuati conformemente ai requisiti della buona pratica di laboratorio (BPL).
Gli studi non conformi alla BPL possono essere accettati per studi sulle specie non di destinazione e per studi che valutano le proprietà immunologiche, biologiche o genetiche dei ceppi del vaccino, in condizioni adeguatamente controllate. Altre deviazioni devono essere giustificate.
- (3) Tutte le sperimentazioni relative alla sicurezza devono essere svolte secondo un protocollo particolareggiato e ben studiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione del protocollo di sperimentazione e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolge la sperimentazione, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.
- (4) Sono richieste le procedure scritte, prestabilite e sistematiche, riguardanti l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle sperimentazioni relative alla sicurezza.
- (5) Le sperimentazioni cliniche (sperimentazioni di campo) devono essere condotte conformemente ai principi fissati dalla buona pratica clinica. Eventuali deviazioni devono essere giustificate.
- (6) Gli studi sulla sicurezza devono essere in linea con i pertinenti requisiti della Farmacopea europea. Eventuali deviazioni devono essere giustificate.
- (7) Gli studi sulla sicurezza devono essere condotti sulle specie di destinazione. La dose da utilizzare deve corrispondere alla quantità di prodotto raccomandata per l'uso e il lotto utilizzato per le prove di sicurezza deve essere prelevato da uno o più lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 della domanda.
- (8) Per le prove di laboratorio descritte nelle sezioni B.1, B.2 e B.3, la dose del medicinale veterinario deve contenere il titolo, il tenore di antigeni o la potenza massimi. Se del caso, la concentrazione dell'antigene può essere adeguata in modo da ottenere la dose richiesta.
- (9) La sicurezza del medicinale veterinario immunologico dev'essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie animali di destinazione per le quali se ne raccomanda l'uso, per ogni via e metodo di somministrazione raccomandato e secondo lo schema di somministrazione proposto. Se giustificato scientificamente, può essere utilizzato lo scenario più pessimistico per la via e il metodo di somministrazione.

- (10) Nel caso di medicinali veterinari immunologici costituiti da organismi viventi, sono previsti requisiti particolari al punto B.6.
- (11) Le informazioni e i documenti che devono accompagnare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere presentati conformemente ai requisiti relativi agli studi preclinici e alle sperimentazioni cliniche di cui alle parti IIIb.4B, punto 4, e IIIb.4C, punto 3.

IIIb.3B. Studi preclinici

- (1) Sicurezza della somministrazione di una dose unica

Il medicinale veterinario immunologico dev'essere somministrato, alla dose raccomandata e per ogni via e metodo di somministrazione raccomandato, ad animali di ogni specie e di ogni categoria pertinente (ad esempio, animali in età minima, femmine gravide, a seconda dei casi) per le quali è destinato ad essere utilizzato.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione ed esaminati quotidianamente per individuare eventuali sintomi di reazioni sistemiche e locali fino a quando non siano più attese reazioni, e comunque per almeno 14 giorni a decorrere dalla somministrazione. Se del caso, gli studi devono prevedere approfonditi esami post mortem, macroscopici e microscopici, del sito d'iniezione. Devono essere registrati altri criteri obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

Questo studio può far parte dello studio della somministrazione ripetuta di cui al punto 3 oppure omesso se i risultati dello studio sul sovradosaggio di cui al punto 2 non hanno fatto registrare sintomi rilevanti di reazioni sistemiche o locali. Qualora lo studio sia omesso, ci si deve basare sulle reazioni sistemiche o locali riscontrate con lo studio sul sovradosaggio per descrivere la sicurezza del prodotto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

- (2) Sicurezza della somministrazione di un sovradosaggio

Soltanto i medicinali veterinari immunologici contenenti microrganismi vivi richiedono una prova sul sovradosaggio.

Un sovradosaggio del medicinale veterinario immunologico, che di norma consiste di dieci dosi, dev'essere somministrato per ogni via e metodo di somministrazione raccomandato agli animali delle categorie più sensibili delle specie di destinazione, a meno che non venga motivata la scelta della via più sensibile rispetto ad altre simili. In caso di medicinali veterinari immunologici iniettabili, le dosi come pure le vie e i metodi di somministrazione devono essere scelti per tener conto del volume massimo che può essere somministrato in ogni singolo sito d'iniezione.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione ed esaminati quotidianamente per almeno 14 giorni a decorrere dalla somministrazione, al fine di rilevare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri criteri, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

Se del caso, questi studi devono includere approfonditi esami post mortem, macroscopici e microscopici, del sito d'iniezione, qualora ciò non sia stato effettuato conformemente al punto 1.

- (3) Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose

Nel caso di medicinali veterinari immunologici da somministrare più di una volta, nel contesto dello schema di somministrazione di base, occorre effettuare uno studio della somministrazione ripetuta di una dose in modo da individuare eventuali reazioni avverse derivanti da tale somministrazione.

Le prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie di destinazione (ad esempio, determinate razze, gruppi di età), mediante la via e il metodo di somministrazione raccomandati.

Il numero di somministrazioni non dev'essere inferiore al numero massimo raccomandato; per i vaccini, si deve tener conto del numero di somministrazioni per la prima vaccinazione e per il primo richiamo.

L'intervallo tra le somministrazioni può essere più breve di quello indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. L'intervallo scelto dev'essere giustificato in relazione alle condizioni d'uso proposte.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione ed esaminati quotidianamente per almeno 14 giorni a decorrere dalla data dell'ultima somministrazione, al fine di rilevare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri criteri obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

(4) Esame della capacità riproduttiva

L'esame della capacità riproduttiva dev'essere preso in considerazione quando il medicinale veterinario immunologico è destinato o può essere utilizzato in femmine gravide o in uccelli ovaiole e quando i dati indicano che il materiale di partenza da cui il prodotto è derivato può costituire un potenziale fattore di rischio.

In tal caso va esaminata la capacità riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per la via e il metodo di somministrazione più sensibili.

Per i medicinali veterinari immunologici raccomandati per le femmine gravide, l'esame della capacità riproduttiva deve riguardare la sicurezza della somministrazione durante l'intero periodo di gestazione o durante un periodo specifico di gestazione che tenga conto dell'uso previsto del prodotto.

Il periodo di osservazione dev'essere prolungato fino al parto per studiare i possibili effetti nocivi sulla prole, compresi gli effetti teratogeni e abortivi.

Questi studi possono far parte degli studi sulla sicurezza di cui ai punti 1, 2, 3 o delle sperimentazioni di campo di cui alla sezione IIIb.3C.

(5) Esame delle funzioni immunologiche

Qualora il medicinale veterinario immunologico possa avere un'incidenza negativa sulla risposta immunitaria dell'animale vaccinato o della sua prole, è necessario effettuare adeguate prove della funzione immunologica.

(6) Requisiti speciali per i vaccini vivi

(1) Trasmissione del ceppo vaccinale

La trasmissione del ceppo vaccinale da animali vaccinati ad animali non vaccinati delle specie di destinazione dev'essere esaminata impiegando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più atta a provocare tale trasmissione. Potrebbe essere inoltre necessario studiare la trasmissione a specie animali diverse da quelle di destinazione che siano particolarmente recettive a un ceppo vaccinale vivo. Dev'essere fornita una valutazione del numero di passaggi da animale ad animale che possono verificarsi in condizioni d'uso normali e delle potenziali conseguenze.

(2) Diffusione all'interno dell'animale vaccinato

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni orali, nasali e di altro tipo, a seconda dei casi, al fine di individuare la presenza dell'organismo. Può inoltre essere necessario studiare la diffusione del ceppo vaccinale all'interno del corpo e in particolare nei siti più propizi alla sua replicazione. Nel caso di vaccini vivi per zoonosi ai sensi della direttiva 2003/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, da utilizzare per animali destinati alla produzione di alimenti, tali studi devono tenere conto in particolare della persistenza dell'organismo nel sito d'iniezione.

(3) Aumento della virulenza

L'aumento della virulenza o la reversione alla virulenza devono essere esaminati con la semenza primaria. 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 dev'essere applicata utilizzando la via e il metodo di somministrazione più atti a provocare un aumento della virulenza indicativo della reversione alla virulenza. Devono essere effettuati vari passaggi consecutivi in cinque gruppi di animali appartenenti alla specie di destinazione a meno che sia giustificato effettuare più passaggi o l'organismo scompaia prima dagli animali sottoposti a prova. Ove l'organismo non sia in grado di replicarsi adeguatamente, occorre effettuare nella specie di destinazione quanti più passaggi possibile.

(4) Proprietà biologiche del ceppo vaccinale

Potrebbe essere necessario effettuare altre prove per determinare nel modo più accurato possibile le proprietà biologiche intrinseche del ceppo vaccinale (ad esempio, il tropismo).

Per i vaccini contenenti organismi geneticamente modificati vivi, se il prodotto di un gene estraneo è incorporato nel ceppo come proteina strutturale, occorre esaminare il rischio di modificare il tropismo o la virulenza del ceppo e, se necessario, effettuare prove specifiche.

(5) Ricombinazione o riassortimento genomico dei ceppi
Dev'essere valutata la probabilità di ricombinazione o di riassortimento genomico con ceppi di campo o con altri ceppi e devono essere discusse le conseguenze di tali eventi.

(7) Sicurezza dell'utilizzatore
Questa sezione deve comprendere una discussione degli effetti rilevati nelle parti da IIIb.3A a IIIb.3B, mettendoli in rapporto con il tipo e il grado di esposizione umana al prodotto, al fine di formulare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione del rischio.

La sicurezza dell'utilizzatore dev'essere trattata conformemente ai pertinenti orientamenti pubblicati dall'Agenzia.

(8) Interazioni
Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali veterinari nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare la sicurezza dell'associazione. Devono essere descritte eventuali altre interazioni note con medicinali veterinari.

IIIb.3C. **Sperimentazioni cliniche**

Salvo giustificato motivo, i risultati degli studi preclinici devono essere integrati con dati di sperimentazioni cliniche, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nelle stesse sperimentazioni cliniche possono essere studiate tanto la sicurezza quanto l'efficacia.

IIIb.3D. **Valutazione del rischio ambientale**

(1) Occorre effettuare una valutazione del rischio ambientale per esaminare gli eventuali effetti nocivi che l'utilizzo 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.

(2) Questa valutazione si compone di due fasi. La prima fase della valutazione è obbligatoria in tutti i casi. Occorre fornire i particolari della valutazione conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. Nella valutazione è necessario indicare la potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a tale esposizione, in particolare tenendo conto degli aspetti seguenti:

- a) le specie animali di destinazione e le modalità di impiego proposte;
- b) la via e il metodo di somministrazione e in particolare la probabile quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- c) la possibile escrezione o secrezione nell'ambiente del prodotto e delle sue sostanze attive da parte degli animali trattati e la persistenza in tali escreti o secrezioni;
- d) lo smaltimento del prodotto inutilizzato o dei rifiuti.

(3) In caso di ceppi vaccinali vivi che possono provocare zoonosi, è necessario valutarne il rischio per gli esseri umani.

(4) Se le conclusioni della prima fase indicano un significativo rischio potenziale per l'ambiente derivante dal prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase e valutare il rischio o i rischi potenziali che il medicinale veterinario potrebbe comportare per l'ambiente. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori indagini sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).

(5) Per i vaccini a base di DNA, un problema specifico di sicurezza è il rischio potenziale di migrazione del DNA verso i tessuti gonadici e il potenziale trasferimento del DNA nelle cellule della linea germinale degli animali vaccinati maschi e femmine e quindi la potenziale trasmissione alla prole. Il richiedente deve valutare e discutere i rischi potenziali che tali medicinali veterinari immunologici potrebbero comportare per la salute umana e per l'ambiente (comprese le piante e gli animali). Se vengono identificati rischi potenziali, occorre effettuare indagini sugli effetti del vaccino in funzione del suo uso negli animali da compagnia o negli animali destinati alla produzione di alimenti per fornire informazioni su questo punto.

IIIb.3E. Valutazione richiesta per i medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati

- (1) Nel caso di medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM), la domanda dev'essere inoltre accompagnata dai documenti di cui all'articolo 2 e alla parte C della direttiva 2001/18/CE e agli specifici orientamenti riguardanti gli OGM.
- (2) I potenziali effetti negativi sulla salute umana e sull'ambiente, che possono essere provocati dal trasferimento di un gene dall'OGM ad altri organismi o derivare da modificazioni genetiche, devono essere valutati attentamente caso per caso. Tale valutazione del rischio ambientale ha lo scopo di individuare e valutare i potenziali effetti negativi diretti e indiretti, immediati o differiti, dell'OGM sulla salute umana e sull'ambiente (comprese le piante e gli animali) e dev'essere effettuata conformemente ai principi dell'allegato II della direttiva 2001/18/CE.

IIIb.3F. Studi di residui da includere negli studi preclinici

- (1) Normalmente per i medicinali veterinari immunologici non è necessario procedere a uno studio dei residui.
- (2) Qualora antibiotici, adiuvanti, conservanti o altri eccipienti siano utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari immunologici per animali destinati alla produzione di alimenti e/o siano inclusi nella formulazione finale, si deve prendere in considerazione la possibilità di un'esposizione dei consumatori ai residui negli alimenti derivati da animali trattati e il rispetto della legislazione sugli LMR. Devono essere trattate le implicazioni per la sicurezza dei consumatori derivanti dalla loro potenziale presenza nel prodotto finito.
- (3) Nel caso di vaccini vivi per malattie zoonotiche ben note, oltre agli studi sulla diffusione può essere richiesta la determinazione degli organismi vaccinali residui nel sito di iniezione. Se del caso, occorre esaminare gli effetti di tali residui.
- (4) Deve essere proposto un tempo di attesa, la cui idoneità sarà valutata in base agli studi dei residui realizzati.

IIIb.4. Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)**IIIb.4A. Requisiti generali**

- (1) Si devono rispettare i requisiti generali seguenti:
 - a) gli studi dell'efficacia devono essere in linea con i requisiti generali della Farmacopea europea. Eventuali deviazioni devono essere giustificate.
 - b) il principale parametro su cui si basa la determinazione dell'efficacia dev'essere definito dallo sperimentatore al momento della progettazione dello studio e non dev'essere modificato al termine dello studio;
 - c) l'analisi statistica prevista dev'essere descritta dettagliatamente nei protocolli dello studio;
 - d) la scelta degli antigeni o dei ceppi vaccinali dev'essere giustificata sulla base di dati epizootologici;
 - e) le sperimentazioni sull'efficacia effettuate in laboratorio devono essere sperimentazioni controllate, in particolare con animali di controllo non trattati, a meno che ciò non sia giustificato per motivi di benessere degli animali e per il fatto che l'efficacia può essere dimostrata altrimenti.
- (2) In generale gli studi preclinici devono essere corroborati da sperimentazioni effettuate in condizioni di campo.

Quando gli studi preclinici corroborano pienamente le dichiarazioni formulate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, non sono necessarie sperimentazioni in condizioni di campo.

Salvo giustificato motivo, i risultati degli studi preclinici devono essere integrati con dati di sperimentazioni cliniche, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nelle stesse sperimentazioni cliniche possono essere studiate tanto la sicurezza quanto l'efficacia.

- (3) Tutte le sperimentazioni devono essere descritte in modo sufficientemente dettagliato da poter essere adeguatamente valutate dalle autorità competenti. Dev'essere dimostrata la validità di tutte le tecniche utilizzate nella sperimentazione.
- (4) È indispensabile presentare tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.
- a) L'efficacia del medicinale veterinario immunologico dev'essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie animali di destinazione per le quali se ne raccomanda l'uso, per ogni via e metodo di somministrazione raccomandato e secondo lo schema di somministrazione proposto. Salvo giustificato motivo, l'inizio e la durata dell'immunità devono essere stabilite e corroborate da dati sperimentali.
- b) L'influenza degli anticorpi di origine materna acquisiti passivamente sull'efficacia dei vaccini quando questi vengono somministrati ad animali a un'età in cui l'immunità materna è ancora presente dev'essere adeguatamente valutata, ove opportuno.
- c) Nel caso di medicinali veterinari immunologici multivalenti e combinati dev'essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, l'efficacia dell'associazione dev'essere dimostrata da opportuni studi. Devono essere descritte eventuali interazioni note con altri medicinali veterinari.
- d) Qualora un prodotto faccia parte di uno schema vaccinale raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'attività immunizzante primaria o l'azione di richiamo del medicinale veterinario immunologico o il suo contributo all'efficacia dello schema nel suo complesso.
- e) La dose da utilizzare deve corrispondere alla quantità di prodotto raccomandata per l'uso 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.
- f) Per i medicinali veterinari immunologici utilizzati a fini diagnostici da somministrare agli animali, il richiedente deve specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.
- g) Per i vaccini destinati a consentire di distinguere gli animali vaccinati dagli animali infetti (vaccini *marker*) 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 dell'azione *marker* indicata.

IIIb.4B. Studi preclinici

- (1) In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia dev'essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante prove di *challenge* effettuate dopo la somministrazione del medicinale veterinario immunologico all'animale di destinazione alle condizioni d'impiego raccomandate. Nei limiti del possibile le condizioni nelle quali le prove di *challenge* sono realizzate devono riprodurre le condizioni d'infezione naturali. Occorre fornire precisazioni circa il ceppo utilizzato nelle prove di *challenge* e la sua pertinenza.
- (2) Per i vaccini vivi, il prodotto utilizzato per le prove di efficacia dev'essere prelevato da uno o più lotti con il minimo titolo o la minima potenza. Per gli altri casi devono essere utilizzati prodotti provenienti da lotti con il minimo contenuto attivo o la minima potenza previsti alla fine del periodo di validità, salvo giustificato motivo.
- (3) Se possibile, si deve specificare e documentare la reazione immunitaria (classi di immunoglobuline locali/sistemiche, risposta cellulo-mediata/umorale) che viene innescata in seguito alla somministrazione del medicinale veterinario immunologico agli animali di destinazione mediante la via di somministrazione raccomandata.
- (4) Per tutti gli studi preclinici si devono fornire gli elementi seguenti:
- a) un sommario;
- b) una dichiarazione di conformità alla buona pratica di laboratorio per gli studi preclinici, se del caso;
- c) il nome dell'organismo che ha condotto gli studi;

- d) un protocollo sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale utilizzati, 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 nel mangime), del dosaggio, della via, dello schema e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati con la relativa giustificazione;
- e) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- f) in caso di animali trattati e ove necessario, indicare se hanno ricevuto il prodotto di prova oppure un altro prodotto autorizzato nell'Unione;
- g) tutte le osservazioni collettive e individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard). I dati devono essere forniti in modo sufficientemente dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati, indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore. I singoli dati devono essere presentati sotto forma di tabella. A scopo esplicativo e illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, microfotografie ecc.;
- h) la natura, la frequenza e la durata delle reazioni avverse osservate;
- i) il numero degli animali sui quali gli studi sono stati interrotti prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;
- j) un'analisi statistica dei risultati, qualora sia richiesta dal programma delle prove, e la varianza dei dati;
- k) l'insorgenza e il decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;
- l) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi dal prodotto in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso dello studio;
- m) qualsiasi altra osservazione e deviazione dal protocollo e i possibili effetti sui risultati;
- n) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

IIIb.4C. **Sperimentazioni cliniche**

- (1) Salvo giustificato motivo, i risultati degli studi preclinici devono essere integrati con dati di sperimentazioni di campo, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nella stessa sperimentazione di campo possono essere esaminate tanto la sicurezza quanto l'efficacia.
- (2) Nei casi in cui gli studi preclinici non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni di campo.
- (3) Le informazioni riguardanti le sperimentazioni di campo devono essere sufficientemente dettagliate da permettere di formulare un giudizio obiettivo. Esse comprendono:
 - a) un sommario;
 - b) una dichiarazione di conformità alla buona pratica clinica;
 - c) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;
 - d) luogo e data di somministrazione, codice identificativo che può essere correlato al nome e all'indirizzo del proprietario dell'animale o degli animali;
 - e) informazioni dettagliate sul protocollo di sperimentazione, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale utilizzati, della via e del metodo di somministrazione, dello schema 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;
 - f) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo, un prodotto concorrente o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
 - g) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali trattati e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

- h) una breve descrizione del metodo di allevamento e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;
- i) tutti i dati riguardanti le osservazioni, il rendimento e i risultati (con medie e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;
- j) un'analisi statistica dei risultati, qualora sia richiesta dal programma delle prove, e la varianza dei dati;
- k) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle sperimentazioni, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con le prove obiettive dell'attività necessarie per valutare il prodotto; occorre inoltre indicare le tecniche impiegate nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;
- l) l'incidenza sul rendimento degli animali;
- m) il numero degli animali sui quali le sperimentazioni sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;
- n) la natura, la frequenza e la durata delle reazioni avverse osservate;
- o) l'insorgenza e il decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;
- p) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi dal prodotto in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente al prodotto sottoposto a prova oppure durante il periodo di osservazione; i dettagli delle eventuali interazioni osservate;
- q) qualsiasi altra osservazione e deviazione dal protocollo e i possibili effetti sui risultati;
- r) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

SEZIONE IV

REQUISITI PER DOMANDE SPECIFICHE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IV.1. Domande per medicinali veterinari generici

IV.1.1. Le domande basate sull'articolo 18 (medicinali veterinari generici) devono contenere i dati di cui alle parti 1 e 2 della sezione II del presente allegato. Se necessario, ai sensi dell'articolo 18, paragrafo 7, dev'essere inclusa una valutazione del rischio ambientale. Inoltre il dossier deve contenere dati che dimostrino che il prodotto ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché dati che dimostrino la bioequivalenza con il medicinale di riferimento o una giustificazione del motivo per cui tali studi non sono stati effettuati conformemente agli orientamenti fissati. Tutte le forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica.

Per i medicinali veterinari biologici (compresi quelli immunologici), poiché in linea di principio l'approccio generico standard non è considerato appropriato, si deve seguire un approccio ibrido (cfr. parte IV.2.).

IV.1.2. Per i medicinali veterinari generici, le relazioni critiche di esperti sulla sicurezza e sull'efficacia devono vertere in particolare sugli elementi seguenti:

- a) i motivi per dichiarare la bioequivalenza;
- b) un riassunto delle impurezze presenti nei lotti delle sostanze attive e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), unitamente a una valutazione di tali impurezze;
- c) una valutazione degli studi di bioequivalenza o altre informazioni che possano corroborare la dichiarazione di bioequivalenza conformemente agli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia;
- d) qualsiasi ulteriore dato atto a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata;

- e) un riesame della valutazione del rischio per la sicurezza dell'utilizzatore, incentrato sulle differenze tra i medicinali veterinari generici e quelli di riferimento (ad esempio, la composizione per quanto riguarda gli eccipienti);
- f) un riesame della valutazione del rischio ambientale, se pertinente.

IV.1.3. Nel caso di una domanda relativa a un medicinale veterinario generico contenente una sostanza antimicrobica, devono essere fornite informazioni sul livello di resistenza, come determinato a partire dai dati bibliografici.

IV.1.4. Nel caso di un medicinale veterinario generico contenente una sostanza antiparassitaria, devono essere fornite informazioni sul livello di resistenza, come determinato a partire dai dati bibliografici.

IV.1.5. Per i medicinali veterinari generici destinati ad essere somministrati per via intramuscolare, sottocutanea o transdermica, occorre fornire i dati supplementari seguenti:

- a) prove che dimostrino l'equivalenza o meno della deplezione dei residui dal sito di somministrazione, eventualmente supportate da adeguati studi sulla deplezione dei residui;
- b) prove che dimostrino la tolleranza dell'animale di destinazione nel sito di somministrazione, eventualmente supportate da adeguati studi sulla tolleranza degli animali di destinazione.

IV.2. **Domande per medicinali veterinari ibridi**

IV.2.1. Le domande basate sull'articolo 19 (medicinali veterinari ibridi) riguardano medicinali veterinari che sono simili a un medicinale veterinario di riferimento, ma che non soddisfano le condizioni della definizione di medicinale veterinario generico.

IV.2.2. Per tali domande devono essere fornite le informazioni seguenti:

- a) tutti i dati di cui alle parti 1 e 2 delle sezioni II o III, a seconda dei casi, del presente allegato;
- b) per le parti 3 e 4 del dossier, le domande relative a medicinali ibridi possono basarsi in parte sui risultati di adeguati studi della sicurezza, dei residui e preclinici e delle sperimentazioni cliniche riguardanti un medicinale veterinario di riferimento già autorizzato, e in parte su nuovi dati. I nuovi dati devono comprendere una valutazione del rischio per la sicurezza dell'utilizzatore e una valutazione del rischio ambientale a norma dell'articolo 18, paragrafo 7, se del caso. Inoltre per i prodotti pertinenti (ad esempio, antimicrobici, antiparassitari) dev'essere trattato, ove opportuno, il rischio di sviluppo della resistenza.

IV.2.3. Nel caso di medicinali veterinari biologici (compresi quelli immunologici), occorre fornire una revisione globale di comparabilità, che includa la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

IV.2.4. Qualora si faccia riferimento a dati provenienti da un altro medicinale veterinario autorizzato, dev'essere fornita una giustificazione dell'uso e della pertinenza di tali dati per il nuovo prodotto.

IV.2.5. La portata dei nuovi dati necessari a corroborare la sicurezza e l'efficacia dipenderà dalle caratteristiche specifiche del nuovo prodotto e dalle sue differenze rispetto al medicinale veterinario di riferimento, e sarà determinata caso per caso. Per il nuovo prodotto devono essere presentati nuovi dati preclinici e clinici per tutti gli aspetti per i quali il medicinale veterinario di riferimento non fornisce dati di supporto pertinenti.

IV.2.6. Se vengono condotti nuovi studi con lotti di un medicinale veterinario di riferimento autorizzato in un paese terzo, il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario di riferimento è stato autorizzato conformemente a requisiti equivalenti a quelli stabiliti nell'Unione e che i due prodotti sono talmente simili che possono essere sostituiti l'uno all'altro negli studi preclinici o nelle sperimentazioni cliniche.

IV.3. Domande per medicinali veterinari in associazione

- IV.3.1. Una domanda relativa a un medicinale ad associazione fissa contenente singole sostanze attive già oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario nel SEE dev'essere presentata a norma dell'articolo 20.
- Una domanda relativa a un medicinale ad associazione fissa contenente almeno una nuova sostanza attiva non ancora autorizzata per un medicinale veterinario nel SEE dev'essere presentata a norma dell'articolo 8.
- IV.3.2. Per le domande presentate a norma dell'articolo 20 dev'essere fornito un dossier completo contenente le parti 1, 2, 3 e 4.
- IV.3.3. Dev'essere fornita una solida giustificazione scientifica basata su principi terapeutici validi per l'associazione di sostanze attive, compresi i dati clinici, che dimostri la necessità e il contributo di tutte le sostanze attive al momento del trattamento.
- IV.3.4. In generale, devono essere forniti tutti i dati sulla sicurezza e sull'efficacia per il medicinale ad associazione fissa, mentre non sono richiesti dati sulla sicurezza e sull'efficacia per le singole sostanze attive, salvo per chiarire le loro proprietà farmacologiche individuali.
- IV.3.5. Se il richiedente dispone di dati sufficientemente dettagliati sulla sicurezza e sull'efficacia di una singola sostanza attiva nota, tali dati potrebbero essere forniti per ovviare alla necessità di realizzare alcuni studi con l'associazione fissa o per fornire informazioni pertinenti. In tal caso, occorre esaminare anche le possibili interazioni tra le sostanze attive.
- IV.3.6. Una valutazione della sicurezza dell'utilizzatore, una valutazione del rischio ambientale, studi sulla deplezione dei residui e studi clinici devono essere condotti con il medicinale ad associazione fissa.
- IV.3.7. A meno che l'omissione non sia giustificata, dev'essere fornito uno studio sulla sicurezza degli animali di destinazione con la formulazione finale.

IV.4. Domande basate sul consenso informato

- IV.4.1. Le domande basate sull'articolo 21 riguardano prodotti con composizione, forma farmaceutica e processo di fabbricazione identici (comprese le materie prime e i materiali di partenza, i parametri di processo e i siti di fabbricazione) a quelli di medicinali veterinari già autorizzati.
- IV.4.2. Il dossier relativo a tali domande deve comprendere soltanto i dati relativi alle parti 1A e 1B, come descritto nell'allegato I (punti da 1 a 6.4), a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario già autorizzato abbia dato al richiedente il proprio consenso scritto a fare riferimento al contenuto delle parti 1C, 2, 3 e 4 del dossier di tale prodotto. In questo caso non è necessario fornire le relazioni critiche di esperti sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia. Con la propria domanda il richiedente deve fornire la prova del consenso scritto.

IV.5. Domande basate sui dati bibliografici

- IV.5.1. Per i medicinali veterinari le cui sostanze attive sono di uso veterinario consolidato ai sensi dell'articolo 22 e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza si applicano le regole specifiche indicate di seguito.
- IV.5.2. Dev'essere fornito un dossier completo (contenente le parti 1, 2, 3 e 4). Il richiedente deve presentare le parti 1 e 2 descritte nel presente allegato. Per le parti 3 e 4 si deve presentare una bibliografia scientifica dettagliata, corredata di informazioni che dimostrino l'adeguato collegamento tra i riferimenti bibliografici e il medicinale veterinario, al fine di affrontare la questione della sicurezza e dell'efficacia. I dati bibliografici potrebbero dover essere integrati da alcuni documenti specifici per il prodotto, ad esempio valutazioni della sicurezza dell'utilizzatore e del rischio ambientale o dati di studi dei residui per giustificare qualsiasi tempo di attesa proposto.
- IV.5.3. Per dimostrare l'uso veterinario consolidato devono essere applicate le regole specifiche di cui alle parti da IV.5.3.1 a IV.5.3.12.

- IV.5.3.1. I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale veterinario sono di uso veterinario consolidato sono:
- il tempo durante il quale una sostanza attiva è stata regolarmente impiegata nella specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte;
 - aspetti quantitativi dell'uso delle sostanze attive, tenendo conto della misura in cui le sostanze sono state usate nella pratica e dell'estensione dell'uso in termini geografici;
 - il grado di interesse scientifico per l'uso delle sostanze attive (in base alla letteratura scientifica pubblicata);
 - la coerenza delle valutazioni scientifiche.
- IV.5.3.2. Possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'uso consolidato di sostanze attive diverse. In ogni caso il periodo di tempo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia di uso veterinario consolidato è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato nell'Unione della sostanza in questione come medicinale veterinario.
- IV.5.3.3. Per uso veterinario non si intende esclusivamente l'uso come medicinale veterinario autorizzato. L'uso veterinario consolidato si riferisce all'uso per uno specifico scopo terapeutico nella specie di destinazione.
- IV.5.3.4. Se una sostanza di uso veterinario consolidato viene proposta per indicazioni terapeutiche completamente nuove, non è sufficiente fare riferimento a un uso veterinario consolidato. Devono essere forniti dati supplementari sulla nuova indicazione terapeutica, unitamente a prove di sicurezza e studi di residui adeguati nonché a dati preclinici e clinici; in tal caso, non sono possibili domande basate sull'articolo 21.
- IV.5.3.5. La documentazione pubblicata presentata dal richiedente dev'essere disponibile al pubblico gratuitamente e pubblicata da una fonte attendibile, preferibilmente sottoposta a esame *inter pares*.
- IV.5.3.6. La documentazione deve contenere dettagli sufficienti a consentire una valutazione indipendente.
- IV.5.3.7. La documentazione deve riguardare tutti gli aspetti della valutazione della sicurezza e/o dell'efficacia del prodotto per l'indicazione proposta nelle specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte. Essa deve comprendere o far riferimento a un'analisi della letteratura pertinente e tenere conto degli studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e della letteratura scientifica pubblicata relativa all'esperienza acquisita, sotto forma di studi epidemiologici e in particolare di studi epidemiologici comparativi.
- IV.5.3.8. Dev'essere presentata tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle disposizioni sull'uso veterinario consolidato è in particolare necessario chiarire che i riferimenti bibliografici ad altre fonti probanti (studi successivi all'immissione in commercio, studi epidemiologici ecc.), e non solo i dati relativi alle prove e alle sperimentazioni, possono costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se il richiedente spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti probanti.
- IV.5.3.9. Le relazioni pubbliche di valutazione o le sintesi a titolo della libertà d'informazione (*FOI summaries*) non possono essere considerate come fonti sufficienti di informazioni, a parte la relazione di valutazione pubblicata dall'Agenzia a seguito della valutazione di una domanda per la fissazione dei limiti massimi di residui, che può essere utilizzata in modo appropriato come letteratura, in particolare per le prove di sicurezza.
- IV.5.3.10. Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché si può affermare che esista un livello accettabile di sicurezza e/o efficacia anche in assenza di alcune informazioni.
- IV.5.3.11. Le relazioni critiche di esperti relative alla sicurezza e all'efficacia devono spiegare la pertinenza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende immettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto studiato nella bibliografia possa essere collegato in modo soddisfacente e in termini scientifici al prodotto per il quale è stata presentata domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, nonostante le differenze esistenti.
- IV.5.3.12. L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti è particolarmente rilevante e i richiedenti le devono attribuire particolare importanza.

IV.6. Domande per mercati limitati

- IV.6.1. Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa per un mercato limitato in assenza di dati completi sulla sicurezza e/o sull'efficacia quando, come previsto dall'articolo 23, il richiedente dimostra che il prodotto è destinato a essere utilizzato in un mercato limitato e che il beneficio derivante dalla disponibilità del nuovo prodotto supera il rischio associato all'omissione di alcuni dati sulla sicurezza o sull'efficacia richiesti dal presente allegato.
- IV.6.2. Per tali domande, il richiedente deve presentare le parti 1 e 2 descritte nel presente allegato.
- IV.6.3. Per le parti 3 e 4, alcuni dati sulla sicurezza o sull'efficacia richiesti dal presente allegato possono essere omessi. Per quanto riguarda la portata dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia che possono essere omessi, si deve tener conto dei pertinenti orientamenti pubblicati dall'Agenzia.

IV.7. Domande in circostanze eccezionali

- IV.7.1. In circostanze eccezionali connesse alla salute pubblica o alla sanità animale può essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario a norma dell'articolo 25, fatti salvi alcuni obblighi, condizioni e/o restrizioni specifici.
- IV.7.2. Per tali domande il richiedente deve presentare la parte 1 descritta nel presente allegato, unitamente a una giustificazione del motivo per cui il beneficio derivante dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale veterinario in questione supera il rischio dovuto al fatto che non siano stati forniti determinati documenti relativi alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia.
- IV.7.3. Per le parti 2, 3 e 4, alcuni dati sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia richiesti dal presente allegato possono essere omessi se il richiedente giustifica che tali dati non possono essere forniti al momento della presentazione della domanda. Per individuare i requisiti essenziali per tutte le domande di questo tipo si deve tenere conto degli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia.
- IV.7.4. Possono essere richiesti studi successivi all'autorizzazione come parte delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio; tali studi devono essere progettati, condotti, analizzati e presentati secondo i principi generali per le prove di qualità, sicurezza ed efficacia stabiliti nel presente allegato e i documenti di orientamento pertinenti, a seconda della questione da affrontare nello studio.

SEZIONE V

REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI VETERINARI PARTICOLARI

La presente sezione stabilisce i requisiti specifici per i medicinali veterinari identificati in base alla natura delle sostanze attive in essi contenute.

V.1. Medicinali veterinari per terapie innovative**V.1.1. Requisiti generali**

- V.1.1.1. A seconda della sostanza attiva e del meccanismo d'azione, un medicinale veterinario per terapie innovative potrebbe rientrare in una delle tre categorie di prodotti seguenti:
- medicinali veterinari diversi da quelli biologici;
 - medicinali veterinari biologici diversi da quelli immunologici;
 - medicinali veterinari immunologici.
- V.1.1.2. In generale, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari per terapie innovative, quali definiti all'articolo 4, punto 43, devono seguire i requisiti in materia di formato e di dati descritti nella sezione II o III del presente allegato, a seconda della classificazione della terapia innovativa. Di norma dev'essere fornito un dossier completo contenente le parti 1, 2, 3 e 4, conformemente ai requisiti descritti nella sezione II o III e agli eventuali orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia. Sono accettabili eventuali deroghe ai requisiti del presente allegato, qualora siano giustificate. Se del caso, e tenendo conto delle specificità dei prodotti per terapie innovative, per particolari tipi di prodotti possono essere pertinenti requisiti supplementari.

- V.1.1.3. I processi di fabbricazione dei medicinali veterinari per terapie innovative devono essere conformi ai principi della buona pratica di fabbricazione (BPF) adattati, all'occorrenza, per riflettere la natura specifica di tali prodotti. Per i prodotti veterinari per terapie innovative si devono elaborare orientamenti specifici che riflettano adeguatamente la natura particolare del loro processo di fabbricazione.
- V.1.1.4. In base alla natura specifica di un prodotto per terapie innovative, l'uso di quest'ultimo può essere potenzialmente associato a rischi specifici. Essi devono essere identificati applicando una metodologia basata sulla definizione di profili di rischio per individuare i rischi inerenti al prodotto specifico e i fattori di rischio che vi contribuiscono. In questo contesto, i rischi sarebbero i potenziali effetti sfavorevoli che possono essere attribuiti all'uso del prodotto per terapie innovative e che riguardano la popolazione di destinazione e/o l'utilizzatore, il consumatore e/o l'ambiente. L'analisi dei rischi può riguardare l'intero sviluppo. I fattori di rischio che possono essere considerati includono l'origine dei materiali di partenza (cellule ecc.), il meccanismo d'azione negli animali (proliferazione, avvio di una risposta immunitaria, permanenza nell'organismo ecc.), il livello di manipolazione cellulare (ad esempio, il processo di fabbricazione), l'associazione della sostanza attiva con molecole bioattive o materiali strutturali, la capacità di replicazione dei virus o microrganismi utilizzati in vivo, il livello di integrazione delle sequenze di acidi nucleici o geni nel genoma, la funzionalità a lungo termine, il rischio di oncogenicità, gli effetti *off-target* e le modalità di somministrazione o di utilizzo.
- V.1.1.5. Sulla base della valutazione delle informazioni sui rischi e sui fattori di rischio identificati, dev'essere stabilito un profilo specifico per ogni singolo rischio associato a uno specifico prodotto da poter utilizzare per determinare e giustificare come la serie di dati forniti dia le necessarie garanzie di qualità, sicurezza ed efficacia e sia adeguata a supportare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, soprattutto per quegli aspetti dei prodotti per terapie innovative che vanno al di là delle conoscenze attuali.
- V.1.1.6. Per colmare le lacune o le incertezze dei dati al momento dell'autorizzazione del prodotto, può essere presa in considerazione, caso per caso, l'attuazione di misure o la realizzazione di studi successivi all'autorizzazione. Al fine di rilevare segnali precoci o ritardati di reazioni avverse, prevenire le conseguenze cliniche di tali reazioni, garantire un trattamento tempestivo e ottenere informazioni sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine dei medicinali veterinari per terapie innovative, un piano di gestione dei rischi deve illustrare in dettaglio le misure previste per garantire tale seguito.
- V.1.1.7. Per qualsiasi prodotto per terapie innovative, in particolare quelle considerate come un settore nascente della medicina veterinaria, si raccomanda di chiedere tempestivamente il parere dell'Agenzia prima di presentare il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di classificare il prodotto, determinare la struttura del dossier applicabile e ricevere informazioni pertinenti sulla serie di dati supplementari che possono essere necessari per corroborare la qualità, la sicurezza e l'efficacia.
- V.1.2. **Requisiti di qualità**
- V.1.2.1. In generale occorre presentare la descrizione della composizione, del metodo di fabbricazione, della coerenza della produzione, dei controlli dei materiali di partenza, dei controlli effettuati durante il processo di fabbricazione, delle prove sul prodotto finito, comprese l'esecuzione di una prova di attività o la quantificazione della sostanza attiva, come pure dati sulla stabilità.
- V.1.2.2. I requisiti in materia di dati per la fabbricazione e le prove dei medicinali veterinari per terapie innovative di origine biologica e classificati come prodotti biologici o immunologici devono essere generalmente conformi a quelli per i medicinali biologici o immunologici (come descritto nella sezione III del presente allegato), compresa la necessità di un test di potenza (*potency test*) pertinente. Possono esserci casi in cui sono applicabili requisiti aggiuntivi, ad esempio cellule e segmenti di geni vettoriali.
- V.1.2.3. Per i medicinali veterinari per terapie innovative costruiti mediante sintesi chimica, di norma sono applicabili gli stessi requisiti in materia di dati previsti per i medicinali veterinari diversi da quelli biologici (come descritto nella sezione II del presente allegato). Possono esserci casi in cui sono applicabili requisiti aggiuntivi, ad esempio un test di potenza (*potency test*) pertinente.

V.1.3. Requisiti di sicurezza

V.1.3.1. A seconda della natura del prodotto e dell'uso previsto, potrebbero essere pertinenti ulteriori dati per valutare la sicurezza per l'animale di destinazione, l'utilizzatore, il consumatore o l'ambiente, determinati da un'analisi dei rischi per ogni caso.

V.1.3.2. Occorre prendere in considerazione i requisiti della direttiva 2001/18/CE quando l'animale trattato potrebbe diventare esso stesso un organismo geneticamente modificato. Sebbene la direttiva 2001/18/CE si applichi ai prodotti finiti contenenti organismi geneticamente modificati, essa rimane la migliore guida tecnica attualmente disponibile per elencare i dati necessari. In particolare, un problema fondamentale è costituito dal tasso di integrazione del DNA nelle cellule germinali (quindi trasmissibile alla prole) o dalla potenziale trasmissione delle cellule geneticamente modificate alla prole. È opportuno inoltre rilevare che questo problema non è del tutto identico se si considerano gli animali da compagnia e gli animali destinati alla produzione di alimenti (consumo umano di prodotti contenenti organismi geneticamente modificati).

V.1.3.3. Per le sostanze destinate a essere integrate nel genoma o a modificarlo, devono essere effettuate opportune prove per valutare il rischio di modifiche *off-target* e/o di mutagenesi inserzionale.

V.1.4. Requisiti di efficacia

V.1.4.1. I requisiti in materia di dati di efficacia differiscono principalmente a seconda delle indicazioni previste per l'uso nelle specie di destinazione. A seconda della categoria del prodotto per terapie innovative e dell'uso previsto nella specie di destinazione, i requisiti di efficacia di cui alle sezioni II o III possono essere applicabili per un medicinale veterinario per terapie innovative.

V.1.4.2. Le indicazioni dichiarate devono essere corroborate da opportuni dati relativi alle specie di destinazione.

V.1.5. Requisiti specifici in materia di dati per particolari tipi di prodotti per terapie innovative**V.1.5.1. Principi**

V.1.5.1.1. Tenuto conto delle specificità dei prodotti per terapie innovative, possono essere opportuni requisiti specifici aggiuntivi rispetto ai requisiti standard per la valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia.

V.1.5.1.2. Le sezioni seguenti evidenziano i requisiti specifici da prendere in considerazione per particolari tipi di prodotti per terapie innovative. I requisiti specifici stabiliti per un particolare tipo di prodotto per terapie innovative rappresentano un elenco non esaustivo di requisiti che possono dover essere adattati al prodotto specifico in questione caso per caso e sulla base di un'analisi dei rischi.

V.1.5.1.3. In tutti i casi, e soprattutto per le terapie innovative considerate nascenti nel campo della medicina veterinaria, i richiedenti dovranno tenere conto dello stato attuale delle conoscenze in materia di medicinali veterinari e degli orientamenti scientifici pubblicati dall'Agenzia e dalla Commissione, in linea con la sezione I del presente allegato.

V.1.5.2. Medicinali veterinari di terapia genica

V.1.5.2.1. I medicinali di terapia genica sono medicinali veterinari biologici contenenti una sostanza attiva che contiene o è costituita da un acido nucleico ricombinante utilizzato negli animali o ad essi somministrato al fine di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o cancellare una sequenza genetica. Il loro effetto terapeutico, profilattico o diagnostico è direttamente collegato alla sequenza di acido nucleico ricombinante che contengono o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza.

V.1.5.2.2. Oltre ai requisiti in materia di dati di cui alle sezioni II o III, si applicano i requisiti seguenti:

- a) occorre presentare informazioni concernenti tutti i materiali di partenza usati per la fabbricazione della sostanza attiva, compresi i prodotti necessari alla modificazione genetica delle cellule e, se del caso, alla successiva coltura e conservazione delle cellule geneticamente modificate, prendendo in considerazione la possibile assenza di fasi di purificazione;
- b) per i prodotti contenenti un microrganismo o un virus, si devono fornire dati relativi alla modificazione genetica, all'analisi di sequenza, all'attenuazione della virulenza, al tropismo per tipi specifici di cellule e tessuti, alla dipendenza del microrganismo o del virus dal ciclo cellulare, alla patogenicità e alle caratteristiche del ceppo parentale;

- c) nelle sezioni pertinenti del dossier devono essere descritte le impurezze relative al processo e quelle relative ai prodotti, in particolare i virus contaminanti competenti per la replicazione se il vettore è concepito per non essere competente per la replicazione;
- d) per quanto riguarda i plasmidi, si deve assicurare la quantificazione delle differenti forme di plasmidi durante tutto il periodo di validità del prodotto;
- e) per quanto riguarda le cellule geneticamente modificate, occorre effettuare prove per verificare le caratteristiche delle cellule prima e dopo la modificazione genetica nonché prima e dopo ogni successiva procedura di congelamento o conservazione. Per le cellule geneticamente modificate, oltre ai requisiti specifici per i medicinali di terapia genica, si applicano i requisiti di qualità per i medicinali di terapia cellulare e i prodotti di ingegneria tissutale;
- f) occorre tener conto delle inserzioni *off-target* (che portano, ad esempio, a tumori/cancro, disfunzioni metaboliche) come pure della mutagenesi inserzionale e della genotossicità (inserimento di elementi genetici ed espressione di proteine che modificano il DNA come mediatori di effetti collaterali genotossici) nelle specie di destinazione;
- g) devono essere forniti studi sulla trasmissione nella linea germinale, salvo giustificato motivo.

V.1.5.3. **Medicinali veterinari di medicina rigenerativa, ingegneria tissutale e terapia cellulare**

V.1.5.3.1. Si ritiene che la medicina rigenerativa comprenda un'ampia gamma di prodotti e terapie il cui scopo generale è quello di ripristinare le funzioni. Sono comprese le terapie cellulari che includono a loro volta i prodotti di ingegneria tissutale.

V.1.5.3.2. I medicinali veterinari di terapia cellulare sono medicinali veterinari biologici contenenti o costituiti da cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una sostanziale manipolazione della loro natura o funzione in modo da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali pertinenti per l'uso clinico previsto, oppure da cellule o tessuti che non sono destinati a essere utilizzati per la stessa o le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore. Sono presentati come aventi proprietà per gli animali, o sono utilizzati negli animali o ad essi somministrati al fine di trattare, prevenire o diagnosticare una malattia attraverso l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle loro cellule o dei loro tessuti o per rigenerare, riparare o sostituire un tessuto.

V.1.5.3.3. Oltre ai requisiti in materia di dati di cui alle sezioni II o III, si applicano i requisiti seguenti:

- a) devono essere fornite informazioni sintetiche sull'ottenimento e sull'analisi dei tessuti e delle cellule animali utilizzati come materiali di partenza. Se si utilizzano cellule o tessuti non sani come materiali di partenza, il loro uso dev'essere giustificato;
- b) la potenziale variabilità introdotta tramite le cellule e i tessuti animali deve essere esaminata nel quadro della convalida del processo di fabbricazione, della caratterizzazione della sostanza attiva e del prodotto finito, dello sviluppo dei dosaggi, della definizione delle specifiche e della stabilità;
- c) per la modificazione genetica delle cellule, si applicano i requisiti tecnici specificati per i prodotti di terapia genica;
- d) devono essere fornite informazioni pertinenti relative alla caratterizzazione della popolazione cellulare o della miscela cellulare in termini di identità, purezza (ad esempio, agenti estranei e contaminanti cellulari), vitalità, potenza, cariologia, tumorigenicità e idoneità per l'uso medicinale previsto. Occorre dimostrare la stabilità genetica delle cellule;
- e) devono essere studiati gli effetti e le interazioni di tutti i componenti che possono interagire (direttamente o come conseguenza della degradazione o del metabolismo) con la sostanza attiva;
- f) se una struttura tridimensionale è parte della funzione prevista, lo stato di differenziazione, l'organizzazione strutturale e funzionale delle cellule e, se del caso, la matrice extracellulare generata devono rientrare nella caratterizzazione di tali prodotti cellulari.

V.1.5.4. Medicinali veterinari specificamente concepiti per la terapia fagica

- V.1.5.4.1. I batteriofagi sono virus che dipendono da ospiti batterici per proliferare e agiscono in modo molto specifico su alcuni ceppi batterici. La terapia fagica può essere utilizzata, ad esempio, come alternativa agli antibiotici. Generalmente, i batteriofagi sono costituiti da un genoma, composto da DNA o RNA a singolo o doppio filamento, avvolto da un capsido proteico. A causa della diversità delle specie di destinazione previste per il trattamento e della specificità dei batteriofagi, sarà necessario scegliere caso per caso il ceppo di batteriofago adatto contro il ceppo batterico che causa il focolaio della malattia.
- V.1.5.4.2. Normalmente la qualità e la quantità dei batteriofagi da utilizzare nel prodotto finito sono variabili. Una composizione qualitativa e quantitativa fissa di batteriofagi non è pertanto da considerarsi una situazione comune, poiché i fagi devono essere adattati in maniera continuativa. In quest'ottica, si deve costituire e mantenere una riserva di ceppi di batteriofagi (paragonabile a un approccio multiceppo).
- V.1.5.4.3. I batteriofagi e i batteri ospiti/le banche cellulari primarie per la fabbricazione devono essere prodotti preferibilmente sulla base di un sistema di sementi primarie. Si deve confermare che il batteriofago utilizzato è litico.
- V.1.5.4.4. L'assenza di geni di resistenza e l'assenza di geni che codificano per i fattori di virulenza devono essere mostrate per tutte le sementi primarie.
- V.1.5.4.5. L'indicazione deve riguardare il trattamento profilattico, metafilattico e/o terapeutico di una o più infezioni o malattie infettive specifiche. L'efficacia del trattamento è legata all'attività litica dei fagi, che conferisce un'attività battericida ai batteriofagi che agiscono in modo specifico sul ceppo batterico interessato.
- V.1.5.4.6. Per i fagi geneticamente modificati si deve descrivere la modificazione genetica.

V.1.5.5. Medicinali veterinari derivanti dalle nanotecnologie

- V.1.5.5.1. Le nanotecnologie sono considerate principalmente come tecnologie che generano vettori per sostanze chimiche di sintesi, ma può anche trattarsi di vettori per sostanze biologiche. L'uso di nanoparticelle può essere un modo per controllare la somministrazione di sostanze a bassa solubilità o di composti tossici.
- V.1.5.5.2. Per "nanotecnologia" si intende la concezione, la caratterizzazione e la produzione di nanomateriali mediante il controllo della forma e delle dimensioni su scala nanometrica (fino a circa 100 nm).
- V.1.5.5.3. Si ritiene che le "nanoparticelle" abbiano due o più dimensioni su scala nanometrica.
- V.1.5.5.4. Nel campo veterinario, le nanoparticelle destinate a sistemi di somministrazione di medicinali sono pertinenti in quanto "prodotti derivanti dalle nanotecnologie": le nanoparticelle sono coniugate con sostanze al fine di modificarne le proprietà farmacocinetiche e/o farmacodinamiche. I medicinali a mRNA sono invece incapsulati in sistemi di somministrazione a base di nanoparticelle.
- V.1.5.5.5. Oltre ai requisiti in materia di dati relativi alla qualità di cui alle sezioni II o III, si applicano i requisiti seguenti:
- si deve determinare la distribuzione dimensionale delle particelle;
 - dev'essere utilizzata un'adeguata prova in vitro della loro funzione e della possibile capacità di somministrazione (se utilizzate come sistema di somministrazione di medicinali).
- V.1.5.5.6. Per quanto riguarda la sicurezza, l'uso di nanoparticelle per la somministrazione di medicinali comporta pericoli che possono andare oltre i pericoli convenzionali posti dalle sostanze chimiche nelle matrici di somministrazione classiche. Di conseguenza, per ciò che concerne la sicurezza si devono considerare gli aspetti seguenti:
- le nanoparticelle per la somministrazione di medicinali potrebbero influenzare la tossicità del medicinale. La tossicità della sostanza attiva è fondamentale per il prodotto, ma si deve considerare anche la tossicità delle nanoparticelle per la somministrazione del medicinale, in quanto possono introdurre rischi specifici (agglomerati, citotossicità), trasmettere impurezze per assorbimento, generare materiali tossici per degradazione o solubilizzazione, o essere trasferite attraverso una barriera fisiologica (emato-encefalica, feto-placentare, membrane cellulari e nucleari ecc.). In questo contesto:

- i) quando vengono superate barriere fisiologiche si devono studiare gli effetti delle nanoparticelle per la somministrazione di medicinali sull'organo o sugli organi corrispondenti;
 - ii) devono essere studiati gli effetti degli agglomerati nei diversi organi di destinazione, concentrandosi in particolare sul rischio di embolia nei vasi sanguigni più piccoli;
 - iii) problemi di sicurezza delle nanoparticelle per la somministrazione di medicinali possono essere collegati a un effetto cumulativo, a un profilo di degradazione o alla persistenza nell'organismo con effetti negativi sulle funzioni degli organi di destinazione;
 - iv) problemi di sicurezza potrebbero essere percepiti anche a livello cellulare. Le cellule potrebbero non essere sempre in grado di eliminare le nanoparticelle trasportate attraverso la membrana cellulare, il che potrebbe dar luogo a citotossicità soprattutto attraverso l'induzione di uno stress ossidativo. I saggi tossicologici da realizzare devono poter valutare questa citotossicità e gli aspetti correlati, come la generazione di radicali liberi tossici e la biopersistenza.
- b) Il profilo tossicologico delle sostanze attive contenute nelle nanoparticelle per la somministrazione di medicinali può essere diverso in quanto esse possono essere distribuite in modo differente nei diversi organi interni (diversa solubilità nelle matrici biologiche), o perché possono superare inaspettatamente varie barriere biologiche all'interno dell'organismo, come ad esempio la barriera cerebrale.
- c) Gli effetti collaterali legati alle sostanze attive possono essere esacerbati quando queste sono somministrate mediante nanoparticelle.
- d) Problemi di sicurezza immunologica quali immunotossicità (danno diretto alle cellule immunitarie), immunostimolazione, immunosoppressione e immunomodulazione (come l'attivazione del complemento, l'infiammazione, l'attivazione dell'immunità innata o adattiva) sono già stati identificati per i nanomedicinali.
- e) Si deve prendere in considerazione la capacità delle nanoparticelle di suscitare reazioni infiammatorie o allergiche. La capacità di penetrare nel flusso sanguigno e di indurre reazioni infiammatorie può portare alla coagulazione intravascolare disseminata o alla fibrinolisi con ulteriori conseguenze come la trombosi. È opportuno quindi verificare l'emocompatibilità delle nanoparticelle.

V.1.5.6. **Prodotti di terapia con RNA antisense e di terapia di interferenza dell'RNA**

- V.1.5.6.1. I prodotti di terapia antisense e di terapia di interferenza possono essere generati per sintesi o mediante tecniche ricombinanti.
- V.1.5.6.2. L'RNA antisense è un RNA a singolo filamento che è complementare a un RNA messaggero che codifica per le proteine con il quale si ibrida, bloccandone così la traduzione in proteine.
- V.1.5.6.3. L'interferenza dell'RNA (RNAi) è un processo biologico nel quale le molecole di RNA inibiscono l'espressione o la traduzione dei geni mediante la neutralizzazione delle molecole di mRNA bersaglio.
- V.1.5.6.4. Oltre ai requisiti in materia di dati di cui alle sezioni II o III, si applicano i requisiti seguenti:
- a) la quantità minima di segmenti di RNA per volume dev'essere stabilita nel contesto delle prove di controllo del prodotto finito, così come si deve confermare che i segmenti di RNA presentano la sequenza corretta;
 - b) per alcuni prodotti di terapia antisense che rientrano nella sezione II del presente allegato può essere necessario un saggio biologico di potenza (*potency bioassay*) per la loro prova di rilascio;
 - c) gli studi di stabilità devono includere una prova per monitorare il tasso di degradazione dei segmenti di RNA nel tempo;
 - d) per i prodotti di terapia con RNA antisense, devono essere esaminati i possibili effetti dannosi dovuti al legame *on-target* o *off-target* nonché i possibili effetti dannosi non antisense dovuti, ad esempio, all'accumulo, alle risposte pro-infiammatorie e al legame aptamerico;
 - e) per i prodotti di terapia RNAi devono essere esaminati i possibili effetti dannosi di interferenze *off-target* (dovute al filamento positivo di RNAi), così come la possibilità che sia attraversata la barriera ematoencefalica e vengano causati disturbi del sistema nervoso centrale;
 - f) per i prodotti di terapia con RNA antisense e di terapia di interferenza dell'RNA destinati alla terapia genica si deve tener conto dei requisiti per i medicinali veterinari di terapia genica.

V.2. Master file dell'antigene del vaccino

Per particolari medicinali veterinari immunologici e in deroga alla sezione IIIb, parte 2, si introduce il concetto di Master file dell'antigene del vaccino.

V.2.1. Principi

V.2.1.1. Ai fini del presente allegato, per Master file dell'antigene del vaccino si intende una parte a sé stante del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino, che contiene tutte le informazioni pertinenti 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 combinati presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

V.2.1.2. L'uso di Master file dell'antigene del vaccino è facoltativo. Per i vaccini combinati occorre specificare l'antigene o gli antigeni del vaccino da includere nel Master file dell'antigene del vaccino e viene richiesto un Master file separato per ciascuno di essi.

V.2.1.3. La presentazione e l'approvazione di un Master file dell'antigene del vaccino devono essere conformi agli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia.

V.2.2. Contenuto

Il dossier del Master file dell'antigene del vaccino deve contenere le informazioni di cui alle parti da V.2.2.1 a V.2.3.3 estratte dalle sezioni pertinenti della parte 1 (Sintesi del dossier) e della parte 2 (Documentazione sulla qualità), come indicato nella sezione IIIb del presente allegato:

V.2.2.1. Sintesi del dossier (Parte 1)

Devono essere indicati il nome e l'indirizzo del fabbricante o dei fabbricanti e i siti coinvolti nelle diverse fasi di fabbricazione e controllo della sostanza attiva, accompagnati da copie delle autorizzazioni alla fabbricazione corrispondenti.

V.2.2.2. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti (Parte 2A)

Si deve fornire la denominazione completa ed esatta della sostanza attiva (ad esempio, ceppo virale o batterico, antigene), come indicato in ogni prodotto finito. Devono essere fornite informazioni sullo sviluppo del prodotto che siano pertinenti per la sostanza attiva.

V.2.2.3. Descrizione del metodo di fabbricazione (Parte 2B)

Si deve fornire la descrizione del metodo di fabbricazione della sostanza attiva, compresa la convalida delle fasi principali della produzione e la giustificazione, se del caso, della proposta di un eventuale stoccaggio intermedio. Per i vaccini inattivati, devono essere forniti i dati relativi all'inattivazione della sostanza attiva, compresa la convalida del processo d'inattivazione.

V.2.2.4. Produzione e controllo dei materiali di partenza (Parte 2C)

V.2.2.4.1. Si applicano i requisiti standard descritti nella Sezione IIIb.2C e pertinenti per la sostanza attiva.

V.2.2.4.2. Devono essere fornite informazioni sulla sostanza attiva (ad esempio, ceppo virale/batterico), sul substrato (cellule, terreno di coltura) e su tutte le materie prime (incluse o meno nella farmacopea, biologiche o non biologiche) utilizzate nella produzione della sostanza attiva.

V.2.2.4.3. Il dossier deve comprendere tutte le specifiche, le informazioni sui processi realizzati e sulle prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materiali di partenza e i risultati ottenuti su un lotto per la totalità dei componenti utilizzati.

V.2.2.4.4. Se del caso, dev'essere fornita una valutazione del rischio di TSE (encefalopatia spongiforme trasmissibile) e di agenti estranei (AE). Occorre tenere presente che per la valutazione del rischio di TSE e di EA devono essere prese in considerazione le specie di destinazione indicate per i prodotti finiti che fanno riferimento al Master file dell'antigene del vaccino. Eventuali avvertenze o restrizioni d'uso possono essere introdotte nel Master file dell'antigene del vaccino a seconda delle informazioni presentate, e possono essere attenuate durante l'analisi dei rischi effettuata sul prodotto finito.

V.2.2.4.5. Se la sostanza attiva è ottenuta mediante tecniche ricombinanti, devono essere forniti tutti i corrispondenti dati pertinenti sui virus/batteri geneticamente modificati.

- V.2.2.5. Prove di controllo durante il processo di fabbricazione (Parte 2D)
- I requisiti standard descritti nella sezione IIIb.2D si applicano alle prove di controllo in corso di fabbricazione della sostanza attiva, comprese le convalide delle principali prove di controllo e, se del caso, l'eventuale stoccaggio intermedio proposto (prima della miscelazione).
- V.2.2.6. Omogeneità tra i lotti (Parte 2F)
- I requisiti standard descritti nella sezione IIIb.2F si applicano per la dimostrazione dell'omogeneità a livello di fabbricazione dell'antigene.
- V.2.2.7. Stabilità (Parte 2G)
- Si applicano i requisiti standard descritti nella sezione IIIb.2G per dimostrare la stabilità dell'antigene e, se del caso, l'eventuale stoccaggio intermedio.
- V.2.3. Valutazione e certificazione
- V.2.3.1. Per i vaccini contenenti uno o più nuovi antigeni del vaccino per i quali non esiste già un Master file dell'antigene del vaccino, il richiedente deve presentare all'Agenzia un dossier completo di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio comprendente tutti i Master file dell'antigene del vaccino corrispondenti ad ogni singolo antigene del vaccino per il quale è previsto l'uso di un Master file. L'Agenzia effettuerà una valutazione scientifica e tecnica di ogni Master file dell'antigene del vaccino. In caso di valutazione positiva, verrà rilasciato un certificato di conformità alla legislazione dell'Unione per ogni Master file dell'antigene del vaccino, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta l'Unione.
- V.2.3.2. La parte V.2.3.1 si applica anche a ogni vaccino che consiste in una nuova associazione di antigeni del vaccino, indipendentemente dal fatto che uno o più di questi antigeni del vaccino facciano parte o meno di vaccini già autorizzati nell'Unione.
- V.2.3.3. Le modifiche al contenuto di un Master file dell'antigene del vaccino per un vaccino autorizzato nell'Unione sono soggette a una valutazione scientifica e tecnica effettuata dall'Agenzia. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione dell'Unione per il Master file dell'antigene del vaccino. Tale certificato è valido in tutta l'Unione.
- V.3. **Dossier multiceppo**
- V.3.1. Per alcuni medicinali veterinari immunologici e in deroga alle disposizioni della sezione IIIb, parte 2, viene introdotto il concetto dell'uso di un dossier multiceppo.
- V.3.2. Per dossier multiceppo si intende un unico dossier contenente i dati pertinenti per una valutazione scientifica unica e approfondita delle diverse possibilità di ceppi/associazioni di ceppi, che consente l'autorizzazione di vaccini inattivati contro virus o batteri variabili a livello antigenico per i quali è necessario un cambiamento rapido o frequente nella composizione delle formulazioni dei vaccini per garantire l'efficacia rispetto alla situazione epidemiologica sul campo. In base alla situazione epidemiologica dove il vaccino è destinato a essere utilizzato, per formulare un prodotto finale si potrebbero selezionare diversi ceppi tra quelli inclusi nel dossier.
- V.3.3. Ogni dossier multiceppo è applicabile solo a una specie di virus, a un genere di batteri o a un vettore di una determinata malattia; le miscele di vari virus appartenenti a diverse famiglie, generi, specie o di batteri appartenenti a diverse famiglie o generi non possono essere approvate nell'ambito di un dossier multiceppo.
- V.3.4. Per le nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio sulla base di un dossier multiceppo, qualora non esista già un vaccino multiceppo autorizzato per un particolare virus o batterio o per una particolare malattia, l'ammissibilità dell'approccio del dossier multiceppo dev'essere confermata dall'Agenzia prima della presentazione della domanda.
- V.3.5. La presentazione dei dossier multiceppo dev'essere conforme ai pertinenti orientamenti pubblicati dall'Agenzia.
- V.4. **Tecnologia della piattaforma vaccinale**
- V.4.1. Principi

- V.4.1.1. La tecnologia della piattaforma vaccinale è un insieme di tecnologie aventi in comune l'uso di un veicolo o vettore "principale" che viene modificato con un antigene o un insieme di antigeni diversi per ogni vaccino ricavato dalla piattaforma. Ciò include, tra l'altro, le piattaforme basate su proteine (particelle simili a virus), le piattaforme di vaccini a base di DNA, le piattaforme basate sull'mRNA, i repliconi (RNA autoreplicante) e i vaccini a vettori virali e batterici.
- V.4.1.2. Alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari immunologici fabbricati a partire da tecnologie della piattaforma vaccinale si possono applicare requisiti ridotti in materia di dati. Un dossier completo è richiesto per il primo prodotto di un fabbricante basato su una particolare tecnologia di piattaforma per una determinata specie di destinazione. Al momento della presentazione del primo dossier (completo) basato sulla tecnologia di piattaforma, il richiedente può presentare parallelamente un "Master file della tecnologia di piattaforma" contenente tutti i dati relativi alla piattaforma per i quali esiste una ragionevole certezza scientifica che rimarranno invariati indipendentemente dagli antigeni/dai geni di interesse aggiunti alla piattaforma. La natura dei dati da includere nel Master file della tecnologia di piattaforma dipenderà dal tipo di piattaforma.
- V.4.1.3. Quando un Master file della tecnologia di piattaforma è stato certificato, il certificato può essere utilizzato per soddisfare i pertinenti requisiti in materia di dati nelle successive domande di autorizzazione all'immissione in commercio basate sulla stessa piattaforma e relative alla stessa specie di destinazione.

V.4.2. Valutazione e certificazione

- V.4.2.1. La presentazione dei Master file della tecnologia di piattaforma dev'essere conforme agli orientamenti pertinenti pubblicati dall'Agenzia. L'Agenzia effettuerà una valutazione scientifica e tecnica di ogni Master file della tecnologia di piattaforma. Una valutazione positiva comporta il rilascio di un certificato di conformità alla legislazione dell'Unione per il Master file della tecnologia di piattaforma, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta l'Unione.
- V.4.2.2. Le modifiche al contenuto di un Master file della tecnologia di piattaforma per un vaccino autorizzato nell'Unione sono soggette a una valutazione scientifica e tecnica effettuata dall'Agenzia.
- V.4.2.3. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione dell'Unione per il Master file della tecnologia di piattaforma.

V.5. **Medicinali veterinari omeopatici autorizzati**

V.5.1 **Qualità (Parte 2)**

Le disposizioni della sezione II.2, parte 2, si applicano ai documenti per l'autorizzazione di medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 85, paragrafo 2, con le modifiche indicate di seguito.

V.5.2 **Terminologia**

Il nome latino del ceppo 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. È necessario indicare eventualmente il nome o i nomi tradizionali utilizzati in ciascuno Stato membro.

V.5.3 **Controllo dei materiali di partenza**

Le informazioni e i documenti sui materiali di partenza, vale a dire su tutti i materiali utilizzati, compresi le materie prime e gli intermedi fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito autorizzato, allegati alla domanda devono essere integrati da dati complementari sul ceppo omeopatico.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutti i materiali di partenza e a tutte le 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, quest'ultimo dev'essere controllato, se possibile, nella diluizione finale. Qualora ciò non fosse possibile a motivo dell'elevata diluizione, il componente tossico dev'essere in genere controllato in una fase precedente. Si devono descrivere esaurientemente tutte le fasi del processo di fabbricazione, dai materiali di partenza fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto finito.

Nel caso in cui vi siano 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.

V.5.4 Prove di controllo del medicinale finito

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

Devono essere identificati e analizzati tutti i componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o analizzare 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.

V.5.5 Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del prodotto finito. I dati di stabilità dei ceppi omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/dinamizzazioni da essi ottenute. Se l'identificazione e l'analisi della sostanza attiva non sono possibili a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

V.5.6 Documentazione sulla sicurezza (Parte 3)

La parte 3 si applica ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 4, punto 10, del presente regolamento con la seguente specifica, fatte salve le disposizioni del regolamento (UE) n. 37/2010 della Commissione concernente le sostanze farmacologicamente attive e la loro classificazione per quanto riguarda i limiti massimi di residui negli alimenti di origine animale ⁽⁷⁾.

Ogni informazione mancante dev'essere giustificata; ad esempio, occorre spiegare perché si può affermare che esista un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.»

⁽⁷⁾ Regolamento (UE) n. 37/2010 della Commissione, del 22 dicembre 2009, concernente le sostanze farmacologicamente attive e la loro classificazione per quanto riguarda i limiti massimi di residui negli alimenti di origine animale (GU L 15 del 20.1.2010, pag. 1).»