

Il presente testo è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. Le istituzioni dell'Unione non assumono alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni facenti fede degli atti pertinenti, compresi i loro preamboli, sono quelle pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea e disponibili in EUR-Lex. Tali testi ufficiali sono direttamente accessibili attraverso i link inseriti nel presente documento

► **B**      **REGOLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**  
**dell'11 dicembre 2018**  
**relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE**  
(Testo rilevante ai fini del SEE)  
(GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43)

Modificato da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
► <b><u>M1</u></b>	Regolamento delegato (UE) 2021/805 della Commissione dell'8 marzo 2021	L 180	3	21.5.2021
► <b><u>M2</u></b>	Regolamento delegato (UE) 2023/183 della Commissione del 23 novembre 2022	L 26	7	30.1.2023

Rettificato da:

- **C1**      Rettifica, GU L 241 dell'8.7.2021, pag. 13 (2019/6)



**REGOLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO  
E DEL CONSIGLIO**

**dell'11 dicembre 2018**

**relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva  
2001/82/CE**

**(Testo rilevante ai fini del SEE)**

*CAPO I*

**OGGETTO, AMBITO DI APPLICAZIONE E DEFINIZIONI**

*Articolo 1*

**Oggetto**

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

*Articolo 2*

**Ambito di applicazione**

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

**▼B**

- c) medicinali preparati in farmacia conformemente alle indicazioni di una farmacopea e destinati a essere forniti direttamente all'utilizzatore finale («formula officinale»). Tale formula officinale è soggetta a una prescrizione veterinaria nel caso di utilizzo in animali destinati alla produzione di alimenti.
7. Il presente regolamento non si applica a:
- a) medicinali veterinari contenenti cellule o tessuti autologhi o allogenei che non sono stati sottoposti a un processo industriale;
- b) medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;
- c) additivi per mangimi quali definiti all'articolo 2, paragrafo 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>;
- d) medicinali veterinari destinati ad attività di ricerca e di sviluppo;
- e) mangimi medicati e prodotti intermedi quali definiti all'articolo 3, paragrafo 2, lettere a) e b), del regolamento (UE) 2019/4.
8. Il presente regolamento fa salve le disposizioni nazionali sulle tariffe, tranne per quanto riguarda la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio.
9. Il presente regolamento non impedisce a uno Stato membro di mantenere o di introdurre nel proprio territorio eventuali misure di controllo nazionali che ritiene appropriate in materia di sostanze stupefacenti e psicotrope.

*Articolo 3***Conflitto di leggi**

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

*Articolo 4***Definizioni**

Ai fini del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni:

<sup>(1)</sup> Regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2003, sugli additivi destinati all'alimentazione animale (GU L 268 del 18.10.2003, pag. 29).

<sup>(2)</sup> Regolamento (UE) No 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012, relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi (GU L 167 del 27.6.2012, pag. 1).

**▼B**

- 1) «medicinale veterinario»: qualsiasi sostanza o associazione di sostanze che soddisfi almeno una delle seguenti condizioni:
  - a) è presentata come avente proprietà per il trattamento o la prevenzione delle malattie degli animali;
  - b) è destinata a essere utilizzata sugli animali, o somministrata agli animali, allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica;
  - c) è destinata a essere utilizzata sull'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica;
  - d) è destinata a essere utilizzata per l'eutanasia degli animali;
- 2) «sostanza»: qualsiasi materia di origine:
  - a) umana,
  - b) animale,
  - c) vegetale,
  - d) chimica;
- 3) «sostanza attiva»: ogni sostanza o miscela di sostanze destinata a essere usata nella fabbricazione di un medicinale veterinario e che diventa, se impiegata nella sua produzione, un principio attivo di detto medicinale;
- 4) «eccipiente»: qualsiasi componente di un medicinale veterinario diverso da una sostanza attiva o dal materiale di confezionamento;
- 5) «medicinale veterinario immunologico»: un medicinale veterinario destinato a essere somministrato a un animale al fine di produrre un'immunità attiva o passiva o di diagnosticarne lo stato di immunità;
- 6) «medicinale veterinario biologico»: un medicinale veterinario nel quale una sostanza attiva è una sostanza biologica;
- 7) «sostanza biologica»: una sostanza prodotta o estratta da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una combinazione di prove fisiche, chimiche e biologiche, nonché la conoscenza del processo di produzione e il suo controllo;
- 8) «medicinale veterinario di riferimento»: un medicinale veterinario autorizzato ai sensi degli articoli 44, 47, 49, 52, 53 o 54 di cui all'articolo 5, paragrafo 1, sulla base di una domanda presentata ai sensi dell'articolo 8;
- 9) «medicinale veterinario generico»: un medicinale veterinario che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa delle sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale veterinario di riferimento, e riguardo al quale è dimostrata una bioequivalenza con il medicinale veterinario di riferimento;
- 10) «medicinale veterinario omeopatico»: un medicinale veterinario preparato con ceppi omeopatici secondo una procedura di fabbricazione omeopatica descritta nella farmacopea europea o, in mancanza di tale descrizione, nelle farmacopee ufficiali degli Stati membri;

**▼B**

- 11) «resistenza agli antimicrobici»: la capacità dei microrganismi di sopravvivere o crescere in presenza di una concentrazione di un agente antimicrobico che è generalmente sufficiente a inibire o uccidere microrganismi della stessa specie;
- 12) «antimicrobico»: qualsiasi sostanza con un'azione diretta sui microrganismi, utilizzata per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive, che comprende gli antibiotici, gli antivirali, gli antimicotici e gli antiprotozoari;
- 13) «antiparassitario»: una sostanza che uccide i parassiti o ne interrompe lo sviluppo, utilizzata per il trattamento o la prevenzione di infezioni, infestazioni o malattie causate o trasmesse da parassiti, incluse le sostanze con proprietà repellenti;
- 14) «antibiotico»: qualsiasi sostanza con un'azione diretta sui batteri, che è utilizzata per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive;
- 15) «metafilassi»: la somministrazione di un medicinale a un gruppo di animali, a seguito di diagnosi di una malattia clinica in una parte del gruppo, allo scopo di trattare gli animali clinicamente malati e di controllare la diffusione della malattia negli animali a stretto contatto e a rischio, e che possono già essere infetti a livello sub-clinico;
- 16) «profilassi»: la somministrazione di un medicinale a un animale o a un gruppo di animali prima che si manifestino i segni clinici della malattia, al fine di prevenire l'insorgenza di una malattia o di un'infezione;
- 17) «sperimentazione clinica»: uno studio volto a esaminare, in condizioni di campo, la sicurezza o l'efficacia di un medicinale veterinario, in condizioni normali di allevamento o nell'ambito di una normale prassi veterinaria, allo scopo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una sua modifica;
- 18) «studio preclinico»: uno studio che non rientra nella definizione di sperimentazione clinica, volto a esaminare la sicurezza o l'efficacia di un medicinale veterinario, allo scopo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una sua modifica;
- 19) «rapporto beneficio/rischio»: una valutazione degli effetti positivi del medicinale veterinario in relazione ai seguenti rischi legati al suo impiego:
  - a) rischi relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale veterinario per la salute pubblica o la sanità animale;
  - b) rischi di effetti indesiderati sull'ambiente;
  - c) rischi relativi allo sviluppo della resistenza;
- 20) «denominazione comune»: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) per una sostanza, oppure, se questa non esiste, la denominazione generalmente utilizzata;
- 21) «denominazione del medicinale veterinario»: un nome di fantasia che non può confondersi con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica corredata di un marchio commerciale o del nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

**▼B**

- 22) «dosaggio»: il contenuto di sostanze attive in un medicinale veterinario, espresso quantitativamente per unità posologica, unità di volume o unità di peso, secondo la forma farmaceutica;
- 23) «autorità competente»: un'autorità designata da uno Stato membro ai sensi dell'articolo 137;
- 24) «etichettatura»: informazioni sul confezionamento primario o sul confezionamento esterno;
- 25) «confezionamento primario»: il contenitore o qualsiasi altra forma di confezionamento a contatto diretto con il medicinale veterinario;
- 26) «confezionamento esterno»: l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario;
- 27) «foglietto illustrativo»: un foglietto di documentazione relativo a un medicinale veterinario contenente informazioni per garantirne l'impiego sicuro ed efficace;
- 28) «lettera di accesso»: un documento originale, firmato dal proprietario dei dati o dal suo rappresentante, in cui si dichiara che i dati possono essere utilizzati a vantaggio del richiedente nelle relazioni con le autorità competenti, con l'Agenzia europea per i medicinali, istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 («Agenzia») o con la Commissione ai fini del presente regolamento;
- 29) «mercato limitato»: un mercato riservato a uno dei seguenti tipi di medicinale:
  - a) medicinali veterinari per il trattamento o la prevenzione di malattie che si manifestano raramente o in aree geografiche limitate;
  - b) medicinali veterinari destinati a specie animali diverse da bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti;
- 30) «farmacovigilanza»: la scienza e le attività relative all'individuazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli eventi avversi sospetti o di altri problemi correlati a un medicinale;
- 31) «fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza»: una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza utilizzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione a uno o più medicinali veterinari autorizzati;
- 32) «controllo»: qualsiasi attività effettuata da un'autorità competente per la verifica del rispetto del presente regolamento;
- 33) «prescrizione veterinaria»: un documento rilasciato da un veterinario per un medicinale veterinario o per un medicinale per uso umano destinato a essere usato per gli animali;
- 34) «tempo di attesa»: il periodo minimo tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario a un animale e la produzione di alimenti ottenuti da tale animale, che, in condizioni d'impiego normali, è necessario per garantire che tali alimenti non contengano residui in quantità nocive per la salute pubblica;
- 35) «immissione sul mercato»: la prima messa a disposizione di un medicinale veterinario sull'intero mercato dell'Unione o in uno o più Stati membri, a seconda dei casi;

**▼B**

- 36) «distribuzione all'ingrosso»: tutte le attività che consistono nel reperire, detenere, fornire o esportare medicinali veterinari a fini di lucro o meno, diverse dalla fornitura al dettaglio di medicinali veterinari al pubblico;
- 37) «specie acquatiche»: specie di cui all'articolo 4, punto 3, del regolamento (UE) 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(3)</sup>;
- 38) «animali destinati alla produzione di alimenti»: animali destinati alla produzione di alimenti, quali definiti all'articolo 2, lettera b), del regolamento (CE) n. 470/2009;
- 39) «variazione»: una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario di cui all'articolo 36;
- 40) «pubblicità dei medicinali veterinari»: la realizzazione di una rappresentazione, in qualsiasi forma, in relazione ai medicinali veterinari, allo scopo di promuovere la fornitura, la distribuzione, la vendita, la prescrizione o l'uso di medicinali veterinari, e che comprende anche le forniture di campioni e le sponsorizzazioni;
- 41) «processo di gestione dei segnali»: un processo per effettuare la sorveglianza attiva dei dati di farmacovigilanza relativi ai medicinali veterinari per valutare i dati di farmacovigilanza e determinare se vi sono cambiamenti del rapporto beneficio/rischio di tali medicinali veterinari, al fine di individuare i rischi per la salute pubblica o la sanità animale o per la tutela dell'ambiente;
- 42) «grave rischio potenziale per la salute umana o la sanità animale o per l'ambiente»: una situazione in cui sussiste una probabilità significativamente elevata che gravi rischi risultanti dall'uso di un medicinale veterinario abbiano effetti sulla salute pubblica o sulla sanità animale o sull'ambiente;
- 43) «medicinale veterinario per terapie innovative»:
- a) un medicinale veterinario specificamente concepito per la terapia genica, la medicina rigenerativa, l'ingegneria tissutale, la terapia con emoderivati, la terapia fagica;
  - b) un medicinale veterinario derivante dalle nanotecnologie; o
  - c) qualsiasi altra terapia che è considerata un settore nascente nella medicina veterinaria;
- 44) «unità epidemiologica»: un'unità epidemiologica quale definita all'articolo 4, punto 39, del regolamento (UE) 2016/429.

<sup>(3)</sup> Regolamento (UE) 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2016, relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale («normativa in materia di sanità animale») (GU L 84 del 31.3.2016, pag. 1).

*CAPO II***AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO –  
DISPOSIZIONI GENERALI E NORME SULLE DOMANDE**

## Sezione 1

**Disposizioni generali***Articolo 5***Autorizzazioni all'immissione in commercio**

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

*Articolo 6***Presentazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**▼B**

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

*Articolo 7***Lingue**

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

*Sezione 2***Requisiti del fascicolo***Articolo 8***Dati da presentare con la domanda**

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene i seguenti elementi:
  - a) le informazioni di cui all'allegato I;
  - b) la documentazione tecnica necessaria per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario conformemente ai requisiti di cui all'allegato II;
  - c) una sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.
2. Se la domanda riguarda un medicinale veterinario antimicrobico, oltre alle informazioni e alla documentazione tecnica e alla sintesi indicate al paragrafo 1 occorre fornire anche:

**▼B**

- a) la documentazione sui rischi diretti o indiretti per la salute pubblica o la sanità animale o per l'ambiente derivanti dall'impiego del medicinale veterinario antimicrobico negli animali;
- b) informazioni sulle misure di attenuazione dei rischi volte a limitare lo sviluppo della resistenza agli antimicrobici legata all'impiego del medicinale veterinario.

3. Se la domanda riguarda un medicinale veterinario destinato ad animali destinati alla produzione di alimenti e contenente sostanze farmacologicamente attive non autorizzate ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e di tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo per la specie animale interessata, occorre fornire, oltre alle informazioni, alla documentazione tecnica e alla sintesi indicate al paragrafo 1 del presente articolo, un documento attestante che è stata presentata all'Agenzia una domanda valida per la fissazione dei limiti massimi di residui ai sensi del regolamento citato.

**▼C1**

4. Il paragrafo 3 del presente articolo non si applica ai medicinali veterinari destinati ad animali della specie equina che sono stati dichiarati come non destinati alla macellazione per il consumo umano nel documento unico di identificazione a vita di cui all'articolo 114, paragrafo 1, lettera c), del regolamento (UE) 2016/429 e in tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo, e le cui sostanze attive non sono autorizzate ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 o di tutti gli atti adottati sulla base di quest'ultimo.

**▼B**

5. Se la domanda riguarda un medicinale veterinario contenente o costituito da organismi geneticamente modificati ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(4)</sup>, oltre alle informazioni, alla documentazione tecnica e alla sintesi elencate al paragrafo 1 del presente articolo, occorre fornire:

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

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

<sup>(4)</sup> Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1).



### Sezione 3

## Sperimentazioni cliniche

### Articolo 9

#### Sperimentazioni cliniche

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

### Sezione 4

## Etichettatura e foglietto illustrativo

### Articolo 10

#### Etichettatura del confezionamento primario dei medicinali veterinari

1. Il confezionamento primario di un medicinale veterinario contiene le informazioni seguenti e, fatto salvo l'articolo 11, paragrafo 4, non contiene altre informazioni oltre alle seguenti:
  - a) la denominazione del medicinale veterinario, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;
  - b) l'indicazione delle sostanze attive espressa in termini qualitativi e quantitativi per unità o, secondo la forma di somministrazione, per un dato volume o peso, utilizzando le denominazioni comuni;
  - c) il numero del lotto, preceduto dal termine «Lot»;
  - d) il nome o la ragione sociale o il logo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
  - e) le specie di destinazione;
  - f) la data di scadenza, nel formato: «mm/aaaa», preceduto dall'abbreviazione «Exp.»;
  - g) eventuali precauzioni speciali per la conservazione;

**▼B**

- h) la via di somministrazione; e
  - i) se pertinente, il tempo di attesa, anche se pari a zero.
2. Le informazioni di cui al paragrafo 1 del presente articolo sono riportate con caratteri facilmente leggibili e chiaramente comprensibili, o con abbreviazioni o pittogrammi comuni a tutta l'Unione elencati ai sensi dell'articolo 17, paragrafo 2.
3. In deroga al paragrafo 1, uno Stato membro può disporre che, sul confezionamento primario di un medicinale veterinario disponibile sul proprio territorio, sia aggiunto un codice di identificazione alle informazioni richieste ai sensi del paragrafo 1.

*Articolo 11***Etichettatura del confezionamento esterno dei medicinali veterinari**

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

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

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

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

*Articolo 12***Etichettatura delle unità di confezionamento primario di piccole dimensioni dei medicinali veterinari**

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

- a) la denominazione del medicinale veterinario;

**▼B**

- b) la composizione quantitativa delle sostanze attive;
  - c) il numero del lotto, preceduto dal termine «Lot»;
  - d) la data di scadenza, nel formato: «mm/aaaa», preceduto dall'abbreviazione «Exp.»;
2. Le unità di confezionamento primario di cui al paragrafo 1 del presente articolo hanno un confezionamento esterno che contiene le informazioni richieste all'articolo 11, paragrafi 1, 2 e 3.

*Articolo 13***Informazioni aggiuntive sul confezionamento primario o esterno dei medicinali veterinari**

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

*Articolo 14***Foglietto illustrativo dei medicinali veterinari**

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

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



### *Articolo 17*

#### **Poteri di esecuzione per quanto riguarda la presente sezione**

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

### Sezione 5

#### **Requisiti specifici per i medicinali veterinari generici, ibridi e in associazione e per le domande basate sul consenso informato e sui dati bibliografici**

### *Articolo 18*

#### **Medicinali veterinari generici**

1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), non è richiesto che una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario generico contenga la documentazione sulla sicurezza e sull'efficacia se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:
  - a) gli studi di biodisponibilità hanno dimostrato la bioequivalenza di un medicinale veterinario generico con il medicinale veterinario di riferimento o si fornisce una giustificazione per cui tali studi non sono stati effettuati;
  - b) la domanda è conforme ai requisiti di cui all'allegato II;
  - c) il richiedente dimostra che la domanda riguarda un medicinale veterinario generico di un medicinale veterinario di riferimento per il quale il periodo di protezione della documentazione tecnica stabilito agli articoli 39 e 40 è scaduto o scadrà in meno di due anni;
2. Se la sostanza attiva di un medicinale veterinario generico consiste in sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati diversi da quelli della sostanza attiva utilizzata nel medicinale veterinario di riferimento, si considera che sia la stessa sostanza attiva utilizzata

**▼B**

nel medicinale veterinario di riferimento, a meno che non abbia proprietà notevolmente diverse a livello di sicurezza o efficacia. Se è molto diversa per quanto riguarda queste proprietà, il richiedente presenta informazioni supplementari allo scopo di dimostrare la sicurezza o l'efficacia dei vari sali, esteri o derivati della sostanza attiva autorizzata del medicinale veterinario di riferimento.

3. Se sono presentate diverse forme farmaceutiche orali a rilascio immediato di un medicinale veterinario generico, queste sono considerate la stessa forma farmaceutica.

4. Nel caso in cui il medicinale veterinario di riferimento non sia autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda per il medicinale veterinario generico o nel caso in cui il medicinale veterinario di riferimento sia autorizzato in uno Stato membro e la domanda sia presentata ai sensi dell'articolo 42, paragrafo 4, il richiedente indica nella sua domanda lo Stato membro in cui il medicinale veterinario di riferimento è stato autorizzato.

5. L'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può chiedere informazioni sul medicinale veterinario di riferimento all'autorità competente dello Stato membro in cui è autorizzato. Tali informazioni sono trasmesse al richiedente entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta.

6. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale veterinario generico è essenzialmente simile a quello del medicinale veterinario di riferimento. Questo requisito non si applica tuttavia a quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale veterinario di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a forme farmaceutiche ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'autorizzazione del medicinale veterinario generico.

7. Un'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può esigere che il richiedente fornisca dati sulla sicurezza riguardo ai rischi potenziali che il medicinale veterinario generico comporta per l'ambiente nel caso in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento sia stata concessa prima del 1° ottobre 2005.

*Articolo 19***Medicinali veterinari ibridi**

1. In deroga all'articolo 18, paragrafo 1, sono richiesti i risultati di studi preclinici o sperimentazioni cliniche appropriati quando il medicinale veterinario non possiede tutte le caratteristiche di un medicinale veterinario generico per uno o più dei seguenti motivi:

**▼B**

- a) vi sono cambiamenti per quanto riguarda la sostanza o le sostanze attive, le indicazioni per l'uso, il dosaggio, la forma farmaceutica o la via di somministrazione del medicinale veterinario generico rispetto al medicinale veterinario di riferimento;
- b) non possono essere utilizzati studi di biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza con il medicinale veterinario di riferimento, o
- c) vi sono differenze per quanto riguarda le materie prime o i processi di fabbricazione del medicinale veterinario biologico e del medicinale veterinario biologico di riferimento.

2. Gli studi preclinici o le sperimentazioni cliniche di un medicinale veterinario ibrido possono essere eseguiti con lotti del medicinale veterinario di riferimento autorizzato nell'Unione o in un paese terzo.

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

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

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

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

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

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

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

2. La domanda è conforme ai requisiti di cui all'allegato II.



## Sezione 6

### **Autorizzazioni all'immissione in commercio per mercati limitati e in circostanze eccezionali**

#### *Articolo 23*

##### **Domande per mercati limitati**

1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b), il richiedente non è tenuto a fornire una documentazione completa sulla sicurezza o efficacia richiesta all'allegato II, purché siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- a) i benefici per la salute pubblica o la sanità animale derivanti dalla disponibilità sul mercato del medicinale veterinario superano il rischio dovuto al fatto che taluni documenti non siano stati forniti;
- b) il richiedente fornisce le prove che il medicinale veterinario è destinato a un mercato limitato.

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

#### *Articolo 24*

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

1. In deroga all'articolo 5, paragrafo 2, un'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato è valida per un periodo di cinque anni.

2. Prima della scadenza del periodo di validità di cinque anni di cui al paragrafo 1 del presente articolo, le autorizzazioni all'immissione in commercio per un mercato limitato rilasciate ai sensi dell'articolo 23 sono sottoposte a un riesame sulla base di una domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale domanda include una valutazione aggiornata del rapporto beneficio/rischio.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato presenta una domanda di riesame all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione o all'Agenzia, a seconda dei casi, almeno sei mesi prima della scadenza del periodo di validità di cinque anni di cui al paragrafo 1 del presente articolo. La domanda di riesame si limita a dimostrare che le condizioni di cui all'articolo 23, paragrafo 1, continuano a essere soddisfatte.

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

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

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

**▼B**

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

*Articolo 25***Domande in circostanze eccezionali**

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

*Articolo 26***Termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

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

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

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

*Articolo 27***Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali e procedura di riesame**

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

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

**▼B**

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

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

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

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

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

**Sezione 7****Esame delle domande e condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio***Articolo 28***Esame delle domande**

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

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

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



#### *Articolo 29*

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

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

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

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

#### *Articolo 30*

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

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

#### *Articolo 31*

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

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

*Articolo 32***Ritiro delle domande**

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

*Articolo 33***Esito della valutazione**

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

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

1. L'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 5, paragrafo 1, classifica i seguenti medicinali veterinari come soggetti a prescrizione veterinaria:
  - a) medicinali veterinari che contengono stupefacenti o sostanze psicotrope, ovvero sostanze frequentemente utilizzate per la produzione illecita di tali stupefacenti o sostanze, comprese quelle che rientrano nella Convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961, modificata dal protocollo del 1972, nella Convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope del 1971, nella Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di sostanze psicotrope del 1988 o nella legislazione dell'Unione relativa ai precursori di droghe;

**▼B**

- b) i medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti;
- c) i medicinali veterinari antimicrobici;
- d) i medicinali veterinari destinati a trattamenti di processi patologici che richiedono una diagnosi preventiva precisa o il cui impiego può avere effetti che impediscono o interferiscono con i successivi interventi diagnostici o terapeutici;
- e) i medicinali veterinari utilizzati per l'eutanasia degli animali;
- f) i medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva autorizzata nell'Unione da meno di cinque anni.
- g) i medicinali veterinari immunologici;
- h) fatta salva la direttiva 96/22/CE del Consiglio <sup>(5)</sup>, i medicinali veterinari contenenti sostanze attive ad azione ormonale, tireostatica o beta-agonisti.

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

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

- a) la somministrazione del medicinale veterinario è limitata a forme farmaceutiche che non richiedono alcuna conoscenza o competenza particolare per l'impiego del prodotto;
- b) il medicinale veterinario, anche se non somministrato correttamente, non presenta alcun rischio diretto o indiretto per l'animale o gli animali trattati o per altri animali, la persona che lo somministra o l'ambiente;
- c) il riassunto delle caratteristiche del medicinale veterinario non contiene alcuna avvertenza riguardo a possibili gravi eventi avversi derivanti dall'impiego corretto;
- d) il medicinale veterinario o qualsiasi altro medicinale contenente la stessa sostanza attiva non è stato, in precedenza, oggetto di frequenti segnalazioni di eventi avversi;
- e) il riassunto delle caratteristiche del prodotto non riporta controindicazioni relative all'uso del prodotto in questione in combinazione con altri medicinali veterinari utilizzati comunemente senza prescrizione;

<sup>(5)</sup> Direttiva 96/22/CE del Consiglio, del 29 aprile 1996, concernente il divieto d'utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica, tireostatica e delle sostanze  $\beta$ -agoniste nelle produzioni animali e che abroga le direttive 81/602/CEE, 88/146/CEE e 88/299/CEE (GU L 125 del 23.5.1996, pag. 3).

**▼B**

- f) non esiste alcun rischio per la salute pubblica in relazione ai residui presenti nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati, nemmeno in caso di impiego scorretto del medicinale veterinario;
- g) non esiste alcun rischio per la salute pubblica o la sanità animale in relazione allo sviluppo di resistenze a sostanze, nemmeno in caso di impiego scorretto del medicinale veterinario contenente tali sostanze.

*Articolo 35***Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

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

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

**▼B**

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

**▼B**

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

*Articolo 36***Decisioni di rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

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

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

*Articolo 37***Decisioni di diniego delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

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

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

- a) la domanda non è conforme al presente capo;
- b) il rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario è non favorevole;
- c) il richiedente non ha fornito informazioni sufficienti sulla qualità, sicurezza o efficacia del medicinale veterinario;
- d) il medicinale veterinario è un medicinale veterinario antimicrobico presentato per essere utilizzato come stimolatore per promuovere la crescita degli animali trattati o aumentarne la produttività;
- e) il tempo di attesa proposto non è sufficientemente lungo per garantire la sicurezza degli alimenti o non è sufficientemente supportato;
- f) il rischio per la salute pubblica in caso di sviluppo di resistenza agli antimicrobici o agli antiparassitari è superiore ai benefici del medicinale veterinario per la salute degli animali;

**▼B**

- g) il richiedente non ha fornito prove sufficienti di efficacia per le specie di destinazione;
  - h) la composizione qualitativa o quantitativa del medicinale veterinario non è conforme a quella indicata nella domanda;
  - i) i rischi per la salute pubblica, per la salute degli animali o per l'ambiente non sono sufficientemente esaminati; o
  - j) la sostanza attiva nel medicinale veterinario rientra nei criteri per essere considerata una sostanza persistente, bioaccumulabile e tossica o molto persistente e molto bioaccumulabile, e il medicinale veterinario è destinato a essere utilizzato negli animali destinati alla produzione di alimenti, a meno che non sia dimostrato che la sostanza attiva sia essenziale per prevenire o contrastare un grave rischio per la salute degli animali.
3. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario antimicrobico è negata se l'antimicrobico è riservato al trattamento di determinate infezioni nell'uomo secondo quanto stabilito al paragrafo 5.
4. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 147 al fine di integrare il presente regolamento attraverso la definizione di criteri per la designazione degli antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo, in modo da preservare l'efficacia di tali antimicrobici.
5. La Commissione individua, mediante atti di esecuzione, gli antimicrobici o i gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
6. Nell'adottare gli atti di cui ai paragrafi 4 e 5, la Commissione tiene conto del parere scientifico dell'Agenzia, dell'EFSA e di altre agenzie competenti dell'Unione.

## Sezione 8

**Protezione della documentazione tecnica***Articolo 38***Protezione della documentazione tecnica**

1. Fatti salvi i requisiti e gli obblighi stabiliti dalla direttiva 2010/63/UE, la documentazione tecnica sulla qualità, sicurezza ed efficacia, presentata originariamente per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una sua variazione, non è utilizzabile da parte di altri richiedenti come riferimento per un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario o per una variazione dei suoi termini, a meno che:
- a) il periodo di protezione della documentazione tecnica stabilito agli articoli 39 e 40 del presente regolamento sia scaduto o scadrà entro meno di due anni;
  - b) i richiedenti abbiano ottenuto un accordo scritto, sotto forma di lettera di accesso, riguardo a tale documentazione.
2. La protezione della documentazione tecnica di cui al paragrafo 1 («protezione della documentazione tecnica») si applica anche negli Stati membri in cui il medicinale veterinario non è o non è più autorizzato.

**▼B**

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

*Articolo 39***Periodi di protezione della documentazione tecnica**

1. Il periodo di protezione della documentazione tecnica è di:
  - a) 10 anni per medicinali veterinari destinati a bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti;
  - b) 14 anni per i medicinali veterinari antimicrobici destinati a bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti, contenenti una sostanza attiva antimicrobica non presente in medicinali veterinari autorizzati nell'Unione al momento della presentazione della domanda;
  - c) 18 anni per i medicinali veterinari per le api;
  - d) 14 anni per i medicinali veterinari destinati a specie animali diverse da quelle indicate alle lettere a) e c).
2. La protezione della documentazione tecnica si applica a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 1.

*Articolo 40***Proroga e periodi supplementari di protezione della documentazione tecnica**

1. Nel caso in cui la prima autorizzazione all'immissione in commercio sia rilasciata per più di una specie animale di cui all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a) o b), o venga approvata, ai sensi dell'articolo 67, una variazione che estenda l'autorizzazione all'immissione in commercio a un'altra specie di cui all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a) o b), il periodo di protezione di cui all'articolo 39 è prorogato di un anno per ciascuna specie di destinazione supplementare, a condizione che, in caso di variazione, la domanda sia stata presentata almeno tre anni prima della scadenza del periodo di protezione fissato ai sensi dell'articolo 39, paragrafo 1, lettera a) o b).
2. Nel caso in cui la prima autorizzazione all'immissione in commercio sia rilasciata per più di una specie animale indicata all'articolo 39, paragrafo 1, lettera d), o venga approvata, ai sensi dell'articolo 67, una variazione che estenda l'autorizzazione all'immissione in commercio a un'altra specie animale non indicata all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a), il periodo di protezione fissato all'articolo 39 è prorogato di quattro anni, a condizione che, in caso di variazione, la domanda sia stata presentata almeno tre anni prima della scadenza del periodo di protezione fissato ai sensi dell'articolo 39, paragrafo 1, lettera d).
3. Il periodo di protezione della documentazione tecnica di cui all'articolo 39 della prima autorizzazione all'immissione in commercio prorogato con periodi di protezione supplementari dovuti a variazioni o nuove autorizzazioni facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio non può superare 18 anni.

**▼B**

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

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

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

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

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

*Articolo 41***Diritti relativi ai brevetti**

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

*CAPO III***PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO***Sezione 1***Autorizzazioni all'immissione in commercio valide in tutta l'Unione («autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate»)***Articolo 42***Ambito di applicazione della procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio**

1. Le autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata sono valide in tutta l'Unione.

**▼B**

2. La procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio si applica per i seguenti medicinali veterinari:

- a) i medicinali veterinari ottenuti con uno dei seguenti processi biotecnologici:
  - i) la tecnologia del DNA ricombinante;
  - ii) l'espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese le cellule trasformate di mammiferi;
  - iii) i metodi a base di ibridomi e anticorpi monoclonali;
- b) i medicinali veterinari destinati a essere utilizzati principalmente come stimolatori per promuovere la crescita degli animali trattati o aumentarne la produttività;
- c) i medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva che non era autorizzata come medicinale veterinario nell'Unione al momento della presentazione della domanda;
- d) i medicinali veterinari biologici contenenti o costituiti da tessuti o cellule allogenicamente ingegnerizzati;
- e) i medicinali veterinari per terapie innovative.

3. Le lettere d) ed e) del paragrafo 2 non si applicano ai medicinali veterinari costituiti esclusivamente da emocomponenti.

4. Per quanto riguarda i medicinali veterinari diversi da quelli indicati al paragrafo 2, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata se nell'Unione non è stata concessa nessun'altra autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario.

*Articolo 43***Domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata**

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata è presentata all'Agenzia. La domanda è accompagnata dalla tariffa riscossa dall'Agenzia per l'esame della stessa.

2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata di un medicinale veterinario riporta un'unica denominazione per il medicinale veterinario da utilizzare in tutta l'Unione.

*Articolo 44***Procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio**

1. L'Agenzia esamina la domanda di cui all'articolo 43. L'Agenzia elabora, quale esito della valutazione, un parere contenente le informazioni di cui all'articolo 33.

2. Il parere di cui al paragrafo 1 è emesso dall'Agenzia entro 210 giorni dal ricevimento di una domanda valida. In via eccezionale, nei casi in cui è richiesta una competenza specifica, il termine può essere prorogato di 90 giorni al massimo.

**▼B**

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

*Articolo 45***Riesame del parere dell'Agenzia**

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

**▼B**

4. In seguito alla procedura di cui al paragrafo 3 del presente articolo, si applica l'articolo 44, paragrafi da 6 a 10.

**Sezione 2****Autorizzazioni all'immissione in commercio valide in un unico Stato membro («autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali»)***Articolo 46***Ambito di applicazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale**

1. La domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è presentata all'autorità competente nello Stato membro a cui è richiesta l'autorizzazione. L'autorità competente rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in conformità della presente sezione e delle disposizioni nazionali vigenti. Un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio è valida esclusivamente nello Stato membro dell'autorità competente che l'ha rilasciata.

2. Le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali non sono concesse per i medicinali veterinari che rientrano nell'ambito di applicazione dell'articolo 42, paragrafo 2, o per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale oppure per i quali al momento della domanda è pendente una domanda di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in un altro Stato membro.

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

1. La procedura di rilascio o di diniego di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale per un medicinale veterinario è completata entro un massimo di 210 giorni dalla presentazione della domanda valida.

2. L'autorità competente prepara una relazione di valutazione contenente le informazioni di cui all'articolo 33.

3. L'autorità competente rende pubblica la relazione di valutazione dopo aver eliminato tutte le informazioni di natura commerciale riservate.

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

1. Le autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura decentrata sono rilasciate dalle autorità competenti negli Stati membri in cui il richiedente chiede di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio («Stati membri interessati») in conformità della presente sezione. Tali autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura decentrata sono valide in tali Stati membri.

**▼B**

2. Le autorizzazioni all'immissione in commercio mediante procedura decentrata non vengono rilasciate per i medicinali veterinari per cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, o per cui è pendente una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata o che rientrano nell'ambito di applicazione dell'articolo 42, paragrafo 2.

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

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata è presentata all'autorità competente dello Stato membro scelto dal richiedente per predisporre una relazione di valutazione e agire in conformità della presente sezione («Stato membro di riferimento»), nonché alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati.

2. La domanda elenca gli Stati membri interessati.

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

4. Entro 120 giorni dal ricevimento di una domanda valida, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento prepara una relazione di valutazione contenente le informazioni di cui all'articolo 33 e la invia alle autorità competenti degli Stati membri interessati e al richiedente.

5. Entro 90 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione di cui al paragrafo 4, le autorità competenti degli Stati membri interessati la esaminano e informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento in caso di obiezioni relative a un potenziale grave rischio del medicinale veterinario per la salute umana o per la sanità animale o per l'ambiente. L'autorità competente nello Stato membro di riferimento trasmette la relazione di valutazione derivante da tale esame alle autorità competenti degli Stati membri interessati e al richiedente.

6. Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento o dell'autorità competente di uno degli Stati membri interessati, il gruppo di coordinamento è convocato per esaminare la relazione di valutazione entro il termine di cui al paragrafo 5.

7. Se la relazione di valutazione è favorevole e nessuna autorità competente ha comunicato all'autorità competente dello Stato membro di riferimento obiezioni al riguardo, conformemente al paragrafo 5, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento registra che vi è un accordo, chiude la procedura e ne informa immediatamente il richiedente e le autorità competenti di tutti gli Stati membri. Le autorità competenti degli Stati membri interessati rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme alla relazione di valutazione entro 30 giorni dal ricevimento sia dell'informazione relativa all'accordo inviata dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento sia delle traduzioni complete del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo inviate dal richiedente.

**▼B**

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

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

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

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

*Articolo 50***Richiesta di riesame della relazione di valutazione da parte del richiedente**

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

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

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

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

*Sezione 4***Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali***Articolo 51***Ambito di applicazione del mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali**

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

*Articolo 52***Procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali**

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

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

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

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

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

## Sezione 5

**Riconoscimento successivo nelle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate di autorizzazione all'immissione in commercio***Articolo 53***Riconoscimento successivo delle autorizzazioni all'immissione in commercio da parte di altri Stati membri interessati**

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

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

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

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

**▼B**

4. In deroga al paragrafo 3 del presente articolo, se l'autorità competente di un altro Stato membro interessato ha motivi per negare l'autorizzazione all'immissione in commercio, perché ritiene che il medicinale veterinario possa rappresentare un grave rischio potenziale per la salute umana o per la sanità animale o per l'ambiente, essa solleva obiezioni e fornisce una motivazione dettagliata all'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui all'articolo 49 o all'articolo 52, a seconda dei casi, alle autorità competenti degli Stati membri interessati di cui ai predetti articoli e al richiedente entro un periodo di 60 giorni dal ricevimento sia dei dati e delle informazioni di cui al paragrafo 1, che della relazione di valutazione aggiornata di cui al paragrafo 2 del presente articolo.

5. In caso di obiezioni sollevate dall'autorità competente di un altro Stato membro interessato ai sensi del paragrafo 4, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento adotta tutte le misure necessarie al fine di trovare un accordo in merito alle obiezioni formulate. Le autorità competenti dello Stato membro di riferimento e di un altro Stato membro interessato si adoperano al massimo per raggiungere un accordo sulle azioni da intraprendere.

6. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento fornisce al richiedente la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista riguardo le obiezioni sollevate dall'autorità competente di un altro Stato membro interessato.

7. Se, a seguito delle misure adottate dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento, le autorità competenti degli Stati membri di riferimento e degli Stati membri che hanno già rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti degli altri Stati membri interessati raggiungono un accordo, le autorità competenti degli altri Stati membri interessati rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al paragrafo 3.

8. Se l'autorità competente dello Stato membro di riferimento non è in grado di raggiungere un accordo con le autorità competenti degli Stati membri interessati e degli altri Stati membri interessati entro il termine massimo di 60 giorni dalla data in cui sono state sollevate le obiezioni di cui al paragrafo 4 del presente articolo, essa sottopone all'attenzione del gruppo di coordinamento la domanda, accompagnata dalla relazione di valutazione aggiornata di cui al paragrafo 2 del presente articolo e dalle obiezioni sollevate dalle autorità competenti degli altri Stati membri interessati, secondo la procedura di revisione di cui all'articolo 54.

**Sezione 6****Procedura di revisione***Articolo 54***Procedura di revisione**

1. Se l'autorità competente di uno Stato membro interessato solleva, ai sensi dell'articolo 49, paragrafo 5, dell'articolo 52, paragrafo 6, dell'articolo 53, paragrafo 8, o dell'articolo 66, paragrafo 8, una delle obiezioni di cui a tali articoli in merito, rispettivamente, alla relazione

**▼B**

di valutazione o alla relazione di valutazione aggiornata, essa fornisce quanto prima una motivazione dettagliata per tali obiezioni all'autorità competente dello Stato membro di riferimento, alle autorità competenti degli Stati membri interessati nonché al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento comunica quanto prima gli elementi di dissenso al gruppo di coordinamento.

2. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento adotta tutte le misure necessarie al fine di trovare un accordo in merito alle obiezioni formulate entro il termine di 90 giorni dal ricevimento di tali obiezioni.

3. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento offre al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il loro punto di vista riguardo l'obiezione sollevata.

4. Se le autorità competenti di cui all'articolo 49, paragrafo 1, all'articolo 52, paragrafo 1, all'articolo 53, paragrafo 1, e all'articolo 66, paragrafo 1, raggiungono un accordo, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento chiude la procedura e ne informa il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le autorità competenti degli Stati membri interessati rilasciano o modificano un'autorizzazione all'immissione in commercio.

5. Se le autorità competenti di cui all'articolo 49, paragrafo 1, all'articolo 52, paragrafo 1, all'articolo 53, paragrafo 1, e all'articolo 66, paragrafo 1, raggiungono un accordo per consenso di negare l'autorizzazione all'immissione in commercio o di respingere la variazione, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento chiude la procedura e ne informa il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, indicando i motivi del diniego o del rigetto. Le autorità competenti degli Stati membri interessati negano pertanto l'autorizzazione all'immissione in commercio o respingono la variazione.

6. Se le autorità competenti di cui agli articoli 49, paragrafo 1, 52, paragrafo 1, 53, paragrafo 1, e 66, paragrafo 1, non sono in grado di raggiungere un accordo per consenso, il gruppo di coordinamento trasmette alla Commissione la relazione di valutazione di cui rispettivamente all'articolo 49, paragrafo 5, all'articolo 52, paragrafo 6, all'articolo 53, paragrafo 2, e all'articolo 66, paragrafo 3, accompagnata da informazioni sugli elementi di disaccordo, entro il termine massimo di 90 giorni dalla data in cui è stata sollevata l'obiezione di cui al paragrafo 1 del presente articolo.

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

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

**▼B**

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

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

*CAPO IV***MISURE SUCCESSIVE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO****Sezione 1****Banca dati dei medicinali dell'Unione***Articolo 55***Banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione**

1. L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri, istituisce e mantiene una banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione («banca dati dei medicinali»).
2. Tale banca dati contiene almeno le seguenti informazioni:
  - a) per i medicinali veterinari autorizzati nell'Unione dalla Commissione e dalle autorità competenti:
    - i) la denominazione del medicinale veterinario;
    - ii) la sostanza o le sostanze attive, e il rispettivo dosaggio, del medicinale veterinario;
    - iii) il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
    - iv) il foglietto illustrativo;
    - v) la relazione di valutazione;
    - vi) gli elenchi dei siti in cui il medicinale veterinario è fabbricato; e
    - vii) le date dell'immissione in commercio del medicinale veterinario in uno Stato membro;
  - b) per i medicinali veterinari omeopatici registrati ai sensi del capo V nell'Unione dalle autorità competenti:
    - i) la denominazione del medicinale veterinario omeopatico registrato;
    - ii) il foglietto illustrativo; e
    - iii) gli elenchi dei siti in cui il medicinale veterinario omeopatico registrato è fabbricato;
  - c) i medicinali veterinari il cui impiego è consentito in uno Stato membro conformemente all'articolo 5, paragrafo 6;

**▼B**

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

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

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

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

c) le specifiche dettagliate sulle informazioni da includere, aggiornare e condividere nella banca dati dei medicinali, nonché sui soggetti abilitati a farlo;

d) le soluzioni di emergenza da adottare in caso di indisponibilità di una delle funzioni della banca dati dei medicinali;

e) se del caso, i dati da includere nella banca dati dei medicinali oltre alle informazioni di cui al paragrafo 2 del presente articolo.

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

*Articolo 56***Accesso alla banca dati dei medicinali**

1. Le autorità competenti, l'Agenzia e la Commissione hanno pieno accesso alle informazioni contenute nella banca dati dei medicinali.

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno pieno accesso alle informazioni della banca dati dei medicinali che riguardano le autorizzazioni all'immissione in commercio.

3. Il pubblico ha accesso alle informazioni della banca dati dei medicinali, senza possibilità di modificare le informazioni ivi contenute, relativamente all'elenco dei medicinali veterinari, ai riassunti delle caratteristiche del prodotto, ai foglietti illustrativi e, previa eliminazione da parte dell'autorità competente di tutte le informazioni riservate di natura commerciale, le relazioni di valutazione.

*Sezione 2***Raccolta di dati da parte degli Stati membri e responsabilità dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio***Articolo 57***Raccolta di dati sui medicinali antimicrobici utilizzati negli animali**

1. Gli Stati membri raccolgono dati pertinenti e comparabili sul volume delle vendite e sull'impiego dei medicinali antimicrobici utilizzati negli animali, in particolare per consentire una valutazione diretta o

**▼B**

indiretta del loro impiego negli animali destinati alla produzione di alimenti a livello di allevamento conformemente al presente articolo ed entro il termine di cui al paragrafo 5.

2. Gli Stati membri inviano all'Agenzia i dati raccolti sul volume delle vendite e sull'impiego per specie animale e per tipo di medicinali antimicrobici utilizzati negli animali, conformemente al paragrafo 5 ed entro il termine ivi stabilito. L'Agenzia coopera con gli Stati membri e con altre agenzie dell'Unione al fine di analizzare tali dati e pubblica una relazione annuale. L'Agenzia tiene conto di tali dati nell'adottare eventuali orientamenti e raccomandazioni al riguardo.

3. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 147, al fine di integrare il presente articolo, per quanto riguarda la definizione dei requisiti concernenti:

- a) i tipi di medicinali antimicrobici utilizzati negli animali di cui si effettua la raccolta dei dati;
- b) il sistema di qualità che gli Stati membri e l'Agenzia istituiscono al fine di assicurare la qualità e la comparabilità dei dati; e
- c) le norme relative ai metodi di raccolta dei dati sull'impiego dei medicinali antimicrobici utilizzati negli animali e al metodo di trasmissione di tali dati all'Agenzia.

4. La Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, il formato per i dati da raccogliere ai sensi del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

5. Agli Stati membri è consentito applicare un approccio graduale progressivo relativamente agli obblighi di cui al presente articolo, in modo che:

- a) entro due anni dal 28 gennaio 2022, siano raccolti i dati almeno per le specie e le categorie incluse nella decisione di esecuzione 2013/652/UE <sup>(6)</sup> della Commissione, nella versione dell'11 dicembre 2018;
- b) entro cinque anni dal 28 gennaio 2022, siano raccolti i dati per tutte le specie animali destinate alla produzione di alimenti;
- c) entro otto anni dal 28 gennaio 2022, siano raccolti i dati per tutti gli altri animali allevati o detenuti.

6. Le disposizioni di cui al paragrafo 5, lettera c), non intendono come un obbligo di raccolta di dati per le persone fisiche in possesso di animali da compagnia.

*Articolo 58***Responsabilità dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile della commercializzazione dei propri medicinali veterinari. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dalla responsabilità giuridica.

<sup>(6)</sup> Decisione di esecuzione 2013/652/UE della Commissione, del 12 novembre 2013, relativa al monitoraggio e alle relazioni riguardanti la resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonotici e commensali (GU L 303 del 14.11.2013, pag. 26).

**▼B**

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

**▼B**

13. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa tempestivamente l'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, o la Commissione, a seconda dei casi, di qualsiasi misura che intende adottare al fine di cessare la commercializzazione di un medicinale veterinario prima che tale misura sia adottata, unitamente ai motivi che la giustificano.

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

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

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

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

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

1. Nel caso in cui una variazione sia inclusa nell'elenco stabilito ai sensi dell'articolo 60, paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra la modifica e, se del caso, inserisce il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglietto illustrativo, nelle lingue di cui all'articolo 7, nella banca dati dei medicinali entro 30 giorni dall'attuazione di tale variazione.
2. Se necessario, le autorità competenti o, qualora il medicinale veterinario sia autorizzato a essere immesso in commercio mediante procedura centralizzata, la Commissione modifica, mediante atti di esecuzione, l'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla variazione registrata ai sensi del paragrafo 1 del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

**▼B**

3. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento o, nel caso di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro coinvolto o la Commissione, a seconda dei casi, informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti degli Stati membri coinvolti in merito all'approvazione o al rigetto della variazione registrando tale informazione nella banca dati dei medicinali.

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

1. Nel caso in cui una variazione non sia inclusa nell'elenco stabilito ai sensi dell'articolo 60, paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una domanda all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio o all'Agenzia, a seconda dei casi, per una variazione che richiede una valutazione. Le domande sono presentate per via elettronica.

2. La domanda di cui al paragrafo 1 contiene:

- a) una descrizione della variazione;
- b) i dati di cui all'articolo 8 inerenti la variazione;
- c) i dettagli delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate dalla domanda;
- d) se la variazione determina variazioni consequenziali dei termini della stessa autorizzazione all'immissione in commercio, una descrizione delle variazioni consequenziali;
- e) se la variazione riguarda autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante procedure di mutuo riconoscimento o decentrate, un elenco degli Stati membri che hanno rilasciato tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

*Articolo 63***Modifiche consequenziali delle informazioni sul prodotto**

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

*Articolo 64***Gruppi di variazioni**

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



#### *Articolo 65*

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

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

#### *Articolo 66*

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

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

**▼B**

4. Entro il termine di cui al paragrafo 3, l'autorità competente o l'Agenzia, a seconda dei casi, può chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire informazioni supplementari entro un determinato termine. La procedura sarà sospesa finché non saranno fornite le informazioni supplementari.

5. Nel caso in cui il parere di cui al paragrafo 3 è predisposto dall'Agenzia, quest'ultima lo trasmette alla Commissione e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. Nel caso in cui il parere di cui al paragrafo 3 del presente articolo è predisposto dall'Agenzia ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 2, quest'ultima lo trasmette a tutte le autorità competenti degli Stati membri coinvolti, alla Commissione e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. Nel caso in cui la relazione di valutazione di cui al paragrafo 3 del presente articolo è predisposta dall'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o è predisposta dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento, essa viene trasmessa alle autorità competenti di tutti gli Stati membri coinvolti e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

8. Se un'autorità competente non è d'accordo con la relazione di valutazione ricevuta di cui al paragrafo 7 del presente articolo, si applica la procedura di revisione di cui all'articolo 54.

9. In base all'esito della procedura di cui al paragrafo 8, se pertinente, il parere o la relazione di valutazione di cui al paragrafo 3 sono trasmessi tempestivamente al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

10. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere o della relazione di valutazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare all'autorità competente, all'Agenzia, all'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o all'autorità competente dello Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, una domanda scritta per chiedere un riesame del parere o della relazione di valutazione. Entro 60 giorni dal ricevimento del parere o della relazione di valutazione una motivazione dettagliata della richiesta di riesame deve essere presentata, a seconda dei casi, all'autorità competente, all'Agenzia, all'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o all'autorità competente dello Stato membro di riferimento.

11. Entro 60 giorni dal ricevimento della motivazione della richiesta di riesame, l'autorità competente, l'Agenzia, l'autorità competente stabilita ai sensi dell'articolo 65, paragrafo 3, o l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, riesamina i punti del parere o della relazione di valutazione identificati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nella richiesta di riesame e adotta un parere o una relazione di valutazione riesaminati. Le motivazioni delle conclusioni raggiunte sono allegate al parere o alla relazione di valutazione riesaminati.

*Articolo 67***Provvedimenti di chiusura delle procedure per le variazioni che richiedono una valutazione**

1. Entro 30 giorni dal completamento della procedura di cui all'articolo 66 e dal ricevimento delle traduzioni complete del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo inviate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio,

**▼B**

l'autorità competente, la Commissione o le autorità competenti degli Stati membri indicate nell'elenco di cui all'articolo 62, paragrafo 2, lettera e), a seconda dei casi, modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio o respinge la variazione conformemente al parere o alla relazione di valutazione di cui all'articolo 66 e comunica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio i motivi del diniego.

2. Nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata mediante procedura centralizzata, la Commissione predispone una proposta di decisione riguardo alla variazione. Se tale proposta di decisione non è conforme al parere dell'Agenzia, la Commissione fornisce una spiegazione dettagliata dei motivi per i quali non è stato seguito il parere dell'Agenzia. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione che modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio o che respinge la variazione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

3. L'autorità competente o la Commissione, a seconda dei casi, informa tempestivamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio della modifica dell'autorizzazione.

4. L'autorità competente, la Commissione, l'Agenzia o le autorità competenti negli Stati membri indicati ai sensi dell'articolo 62, paragrafo 2, lettera e), a seconda dei casi, aggiornano conseguentemente la banca dati dei medicinali.

*Articolo 68***Attuazione delle variazioni che richiedono una valutazione**

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

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

*Sezione 4***Armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale***Articolo 69***Scopo dell'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto di un medicinale veterinario**

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

**▼B**

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

*Articolo 70***Procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto per i medicinali veterinari di riferimento**

1. Le autorità competenti trasmettono annualmente al gruppo di coordinamento un elenco dei medicinali veterinari di riferimento e i relativi riassunti delle caratteristiche del prodotto per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 47, se l'autorità competente ritiene che tali medicinali debbano essere soggetti alla procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto.
  
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può richiedere la procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto per un medicinale veterinario di riferimento inviando al gruppo di coordinamento l'elenco delle varie denominazioni di tale medicinale veterinario e dei vari riassunti delle caratteristiche del prodotto per i quali ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 47 in diversi Stati membri.
  
3. Il gruppo di coordinamento, tenendo conto degli elenchi forniti dagli Stati membri di cui al paragrafo 1 o di una richiesta ricevuta dal titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del paragrafo 2, predispone annualmente e pubblica un elenco dei medicinali veterinari di riferimento soggetti all'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e designa uno Stato membro di riferimento per ciascun medicinale veterinario di riferimento in questione.
  
4. Il gruppo di coordinamento, nella predisposizione dell'elenco dei medicinali veterinari di riferimento soggetti all'armonizzazione dei loro riassunti delle caratteristiche del prodotto, può stabilire le priorità per il lavoro di armonizzazione, tenendo conto delle raccomandazioni formulate dall'Agenzia sulle classi o i gruppi dei medicinali veterinari di riferimento che devono essere armonizzati al fine di tutelare la salute umana o la sanità animale o l'ambiente, incluse le misure di mitigazione per prevenire il rischio per l'ambiente.
  
5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui al paragrafo 3 del presente articolo, fornisce al gruppo di coordinamento un prospetto che specifichi le differenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto e la sua proposta di armonizzazione dei riassunti, delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo e dell'etichettatura di cui all'articolo 7, unitamente agli opportuni dati esistenti presentati ai sensi dell'articolo 8 e che sono pertinenti per la proposta di armonizzazione in questione.

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

*Articolo 71***Procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto per i medicinali veterinari generici e ibridi**

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

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

**▼B**

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

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

*Articolo 72***Documentazione sulla sicurezza ambientale e valutazione dei rischi ambientali di determinati medicinali veterinari**

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

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

*Sezione 5***Farmacovigilanza***Articolo 73***Sistema di farmacovigilanza dell'Unione**

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

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

- a) qualsiasi reazione non favorevole e non intenzionale in un animale a un medicinale veterinario;
- b) qualsiasi constatazione di una mancanza di efficacia di un medicinale veterinario in seguito alla sua somministrazione a un animale conformemente o meno al riassunto delle caratteristiche del prodotto;

**▼B**

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

*Articolo 74***Banca dati di farmacovigilanza dell'Unione**

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

*Articolo 75***Accesso alla banca dati di farmacovigilanza**

1. Le autorità competenti hanno pieno accesso alla banca dati di farmacovigilanza.

**▼B**

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno accesso alla banca dati di farmacovigilanza per quanto riguarda i dati relativi ai medicinali veterinari dei quali sono titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio e altri dati non riservati relativi ai medicinali veterinari dei quali non sono titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio nella misura necessaria per consentire loro di adempiere alle proprie responsabilità di farmacovigilanza, ai sensi degli articoli 77, 78 e 81.

3. Il pubblico ha accesso alla banca dati di farmacovigilanza senza la possibilità di modificare le informazioni in essa contenute per quanto riguarda le seguenti informazioni:

- a) il numero e al più tardi entro il 28 gennaio 2022 l'incidenza dei sospetti eventi avversi segnalati ogni anno, suddivisi per medicinale veterinario, specie animale e tipo di sospetto evento avverso;
- b) gli esiti e i risultati di cui all'articolo 81, paragrafo 1, derivanti dal processo della gestione dei segnali effettuato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali veterinari o per gruppi di medicinali veterinari.

*Articolo 76***Segnalazione e registrazione di sospetti eventi avversi**

1. Le autorità competenti registrano nella banca dati di farmacovigilanza tutti i sospetti eventi avversi che sono stati segnalati loro che si sono verificati nel territorio del loro Stato membro, entro 30 giorni dal ricevimento della segnalazione del sospetto evento avverso.

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

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

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

*Articolo 77***Responsabilità in materia di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

**▼B**

- j) assicura che tutto il personale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio coinvolto nelle attività di farmacovigilanza riceva una formazione continua;
- k) comunica alle autorità competenti e all'Agenzia qualsiasi misura di regolamentazione, connessa ai dati di farmacovigilanza, adottata in un paese terzo, entro 21 giorni dal ricevimento di tali informazioni.

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

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

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

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

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

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

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

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



#### *Articolo 80*

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

1. Un'autorità competente può delegare qualsiasi compito a essa assegnato ai sensi dell'articolo 79 a un'autorità competente di un altro Stato membro, previo accordo scritto di quest'ultimo.
2. L'autorità competente delegante informa la Commissione, l'Agenzia e le altre autorità competenti della delega di cui al paragrafo 1 e rende pubblica tale informazione.

#### *Articolo 81*

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

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano un processo di gestione dei segnali per i loro medicinali veterinari, ove necessario, tenendo in considerazione i dati sulle vendite e altri dati di farmacovigilanza pertinenti di cui possono ragionevolmente essere a conoscenza e che possono essere utili per tale processo di gestione dei segnali. Tali dati possono includere le informazioni scientifiche raccolte attraverso l'esame della letteratura scientifica.
2. Se l'esito del processo di gestione dei segnali individua un cambiamento del rapporto beneficio/rischio o un nuovo rischio, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne danno notifica tempestivamente ed entro 30 giorni alle autorità competenti o all'Agenzia, a seconda dei casi, e adottano le misure necessarie conformemente all'articolo 77, paragrafo 10.

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

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

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

**▼B**

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

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

**Sezione 6****Deferimento nell'interesse dell'Unione***Articolo 82***Ambito del deferimento dell'interesse dell'Unione**

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

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

3. Le autorità competenti degli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono all'Agenzia, su richiesta di quest'ultima, tutte le informazioni disponibili relative al deferimento nell'interesse dell'Unione.

4. L'Agenzia può limitare il deferimento nell'interesse dell'Unione a parti specifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

*Articolo 83***Procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione**

1. L'Agenzia pubblica sul suo sito web le informazioni sul deferimento effettuato ai sensi dell'articolo 82 e invita le parti interessate a presentare osservazioni.

2. L'Agenzia chiede al comitato di cui all'articolo 139 di esaminare la questione. Il comitato emette un parere motivato entro 120 giorni da quando la questione gli è stata sottoposta. Tale termine può essere prorogato ulteriormente dal comitato per un periodo massimo di 60 giorni, tenendo conto delle opinioni dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati.

3. Prima di emettere il suo parere, il comitato offre ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati la possibilità di fornire spiegazioni entro un termine specifico. Il comitato può sospendere il termine di cui al paragrafo 2 per consentire ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati di preparare le spiegazioni.

4. Per esaminare la questione, il comitato designa uno dei propri membri come relatore. Il comitato può nominare esperti indipendenti per fornire consulenze su specifiche questioni. Alla nomina di tali esperti, il comitato ne definisce i compiti e specifica il termine entro il quale devono essere espletati.

**▼B**

5. Entro 15 giorni dall'adozione del parere da parte del comitato, l'Agenzia trasmette il parere del comitato agli Stati membri, alla Commissione e ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati, unitamente a una relazione di valutazione di uno o più medicinali veterinari e alla motivazione delle conclusioni raggiunte.

6. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere del comitato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può notificare per iscritto all'Agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere. In tal caso, entro 60 giorni dal ricevimento del parere, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette all'Agenzia le motivazioni dettagliate della sua domanda di riesame.

7. Entro 60 giorni dal ricevimento della domanda di cui al paragrafo 6, il comitato procede al riesame del suo parere. Le motivazioni delle conclusioni raggiunte sono allegate alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5.

*Articolo 84***Decisione successiva al deferimento nell'interesse dell'Unione**

1. Entro 15 giorni dal ricevimento del parere di cui all'articolo 83, paragrafo 5, e fatte salve le procedure di cui all'articolo 83, paragrafo 6 e paragrafo 7, la Commissione predispone una proposta di decisione. Se la proposta di decisione non è conforme al parere dell'Agenzia, la Commissione provvedere ad allegare a tale proposta di decisione anche una spiegazione dettagliata dei motivi delle differenze.

2. La Commissione trasmette la proposta di decisione agli Stati membri.

3. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione sul deferimento nell'interesse dell'Unione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2. Salvo indicazione contraria nella notifica di deferimento ai sensi all'articolo 82, la decisione della Commissione si applica ai medicinali veterinari interessati dal deferimento.

4. Se i medicinali veterinari interessati dal deferimento sono stati autorizzati mediante procedure nazionali, di mutuo riconoscimento o decentrata, la decisione della Commissione di cui al paragrafo 3 è indirizzata a tutti gli Stati membri e inviata per informazione ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati.

5. Le autorità competenti e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati adottano tutte le misure necessarie relativamente alle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari in questione, al fine di conformarsi alla decisione della Commissione di cui al paragrafo 3 del presente articolo entro 30 giorni dalla sua notifica, a meno che in tale decisione non sia previsto un termine diverso. Tale misura comprende, ove appropriato, una richiesta al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una domanda di variazione ai sensi dell'articolo 62, paragrafo 1.

6. Nel caso di medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata interessati dal deferimento, la Commissione invia la propria decisione di cui al paragrafo 3 al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la comunica anche agli Stati membri.

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

**▼B***CAPO V***MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI***Articolo 85***Medicinali veterinari omeopatici**

1. I medicinali veterinari omeopatici che rispettano le condizioni di cui all'articolo 86 sono registrati conformemente all'articolo 87.
2. Per i medicinali veterinari omeopatici che non soddisfano le condizioni di cui all'articolo 86 si applica l'articolo 5.

*Articolo 86***Registrazione dei medicinali veterinari omeopatici**

1. È soggetto a una procedura di registrazione il medicinale veterinario omeopatico che rispetta tutte le seguenti condizioni:
  - a) la via di somministrazione del medicinale è descritta nella farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, nelle farmacopee ufficiali degli Stati membri;
  - b) il grado di diluizione è sufficiente per garantire la sua sicurezza e non contiene più di una parte per 10 000 di tintura madre;
  - c) sulla sua etichettatura o nelle informazioni di qualunque tipo relative al medicinale non appare alcuna indicazione terapeutica.
2. Gli Stati membri possono stabilire procedure per la registrazione dei medicinali veterinari omeopatici in aggiunta a quelle stabilite nel presente capo.

*Articolo 87***Domanda e procedura per la registrazione dei medicinali veterinari omeopatici**

1. Nella domanda di registrazione di un medicinale veterinario omeopatico sono inclusi i seguenti documenti:
  - a) la denominazione scientifica o un'altra denominazione descritta in una farmacopea del/i ceppo/i omeopatico/i, con indicazione della via di somministrazione, della forma farmaceutica e del grado di diluizione da registrare;
  - b) un fascicolo che descriva le modalità di ottenimento e di controllo del/i ceppo/i omeopatico/i e che ne giustifichi l'uso omeopatico in base a un'adeguata bibliografia; nel caso di medicinali veterinari omeopatici contenenti sostanze biologiche, una descrizione delle misure adottate per garantire l'assenza di patogeni;
  - c) il fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e una descrizione del metodo di diluizione e dinamizzazione;
  - d) l'autorizzazione alla fabbricazione per i medicinali veterinari omeopatici in questione;

**▼B**

- e) le copie di tutte le registrazioni ottenute per gli stessi medicinali veterinari omeopatici in altri Stati membri;
  - f) il testo riportare sul foglietto illustrativo, sui confezionamenti primari ed esterni dei medicinali veterinari omeopatici da registrare;
  - g) i dati concernenti la stabilità del medicinale veterinario omeopatico;
  - h) nel caso di medicinali veterinari omeopatici per specie animali destinate alla produzione di alimenti, le sostanze attive sono le sostanze farmacologicamente attive autorizzate ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e di qualsiasi atto adottato sulla base di tale regolamento.
2. Una domanda di registrazione può riguardare una serie di medicinali veterinari omeopatici della stessa forma farmaceutica e derivati dagli stessi ceppi omeopatici.
  3. L'autorità competente può fissare le condizioni alle quali il medicinale veterinario omeopatico registrato può essere reso disponibile sul mercato.
  4. La procedura di registrazione di un medicinale omeopatico veterinario è completata entro 90 giorni dalla presentazione di una domanda valida.
  5. Un titolare della registrazione di medicinali veterinari omeopatici ha i medesimi obblighi di un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, alle condizioni di cui all'articolo 2, paragrafo 5.
  6. La registrazione relativa a un medicinale veterinario omeopatico è rilasciata solo a un richiedente stabilito nell'Unione. Il requisito di essere stabiliti nell'Unione si applica anche ai titolari della registrazione.

*CAPO VI***FABBRICAZIONE, IMPORTAZIONE ED ESPORTAZIONE***Articolo 88***Autorizzazioni alla fabbricazione**

1. Un'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta per svolgere una delle seguenti attività:
  - a) la fabbricazione di medicinali veterinari anche se destinati soltanto all'esportazione;
  - b) la realizzazione di una qualsiasi parte del processo di fabbricazione di un medicinale veterinario o della sua elaborazione finale, inclusi la lavorazione, l'assemblaggio, l'imballaggio e il reimballaggio, l'etichettatura e la rietichettatura, l'immagazzinaggio, la sterilizzazione, le prove o il rilascio del medicinale o la fornitura, come parte di tale processo: oppure
  - c) l'importazione di medicinali veterinari.
2. Nonostante quanto disposto al paragrafo 1 del presente articolo, gli Stati membri possono decidere che non è richiesta un'autorizzazione alla fabbricazione per la preparazione, la suddivisione, i cambiamenti dell'imballaggio o della presentazione di medicinali veterinari, se tali processi sono effettuati solo per la vendita al dettaglio direttamente al pubblico conformemente agli articoli 103 e 104.

**▼B**

3. Quando si applica il paragrafo 2, il foglietto illustrativo è consegnato con ogni frazione della confezione e il numero del lotto e la data di scadenza sono indicati chiaramente.
4. Le autorità competenti registrano le autorizzazioni alla fabbricazione da esse concesse nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso istituita ai sensi dell'articolo 91.
5. Le autorizzazioni di fabbricazione sono valide in tutta l'Unione.

*Articolo 89***Domanda per un'autorizzazione alla fabbricazione**

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

*Articolo 90***Procedura per il rilascio delle autorizzazioni alla fabbricazione**

1. Prima di rilasciare un'autorizzazione alla fabbricazione, l'autorità competente effettua un'ispezione del sito di fabbricazione.
2. L'autorità competente può chiedere al richiedente di presentare ulteriori informazioni oltre a quelle fornite nella domanda di cui all'articolo 89. Quando l'autorità competente si avvale di tale facoltà, il termine di cui al paragrafo 4 del presente articolo è sospeso o revocato finché il richiedente non abbia fornito i dati supplementari richiesti.
3. Un'autorizzazione alla fabbricazione si applica soltanto al sito di fabbricazione e alle forme farmaceutiche specificati nella domanda di cui all'articolo 89.
4. Gli Stati membri stabiliscono le procedure per il rilascio o il diniego delle autorizzazioni alla fabbricazione. Tali procedure non superano i 90 giorni dal ricevimento di una domanda di autorizzazione alla fabbricazione da parte dell'autorità competente.
5. Un'autorizzazione alla fabbricazione può essere condizionata, in quanto soggetta all'obbligo per il richiedente di adottare provvedimenti o introdurre procedure specifiche entro un dato termine. Nel caso in cui sia rilasciata un'autorizzazione alla fabbricazione condizionata, essa è sospesa o revocata se tale obbligo non è rispettato.



### Articolo 91

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

1. L'Agenzia istituisce e mantiene una banca dati dell'Unione della fabbricazione, dell'importazione e della distribuzione all'ingrosso («banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso»).
2. La banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso comprende informazioni relative alla concessione, sospensione o revoca da parte delle autorità competenti di tutte le autorizzazioni alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso, dei certificati di buona pratica di fabbricazione, e alle registrazioni dei fabbricanti, degli importatori e dei distributori di sostanze attive.
3. Le autorità competenti registrano nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso le informazioni relative alle autorizzazioni alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso e ai certificati rilasciati ai sensi degli articoli 90, 94 e 100, insieme alle informazioni sugli importatori, sui fabbricanti e sui distributori di sostanze attive registrati ai sensi dell'articolo 95.
4. L'Agenzia elabora, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, le specifiche funzionali, compreso il formato per la trasmissione elettronica dei dati, della banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso.
5. L'Agenzia provvede affinché le informazioni trasmesse alla banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso siano collazionate e rese accessibili e i dati siano condivisi.
6. Le autorità competenti hanno pieno accesso alla banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso.
7. Il pubblico può accedere alle informazioni della banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso, senza la possibilità di modificare le informazioni ivi contenute.

### Articolo 92

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

1. Se il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione chiede una modifica di tale autorizzazione, la procedura di esame della sua domanda non può superare 30 giorni dalla data di ricevimento della domanda da parte dell'autorità competente. In casi giustificati, anche quando è necessaria un'ispezione, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni dall'autorità competente.
2. La richiesta di cui al paragrafo 1 contiene una descrizione della modifica richiesta.
3. L'autorità competente può chiedere al titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, entro il termine di cui al paragrafo 1, di fornire informazioni supplementari entro una data scadenza e può decidere di effettuare un'ispezione. La procedura è sospesa fino a quando non sono state fornite le informazioni supplementari richieste.
4. L'autorità competente valuta la richiesta di cui al paragrafo 1, informa il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del risultato della valutazione e modifica, se del caso, l'autorizzazione alla fabbricazione e aggiorna, se del caso, la banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso.

*Articolo 93***Obblighi del titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione**

1. Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione:
  - a) dispone di locali, attrezzature tecniche e impianti di prova adeguati e sufficienti per le attività indicate nella sua autorizzazione alla fabbricazione;
  - b) dispone dei servizi di almeno una persona qualificata di cui all'articolo 97 e assicura che la persona qualificata operi ai sensi di tale articolo;
  - c) consente alla persona qualificata di cui all'articolo 97 di adempiere alle proprie funzioni, in particolare fornendo accesso a tutti i necessari documenti e locali e mettendo a sua disposizione tutte le attrezzature tecniche e gli impianti di prova necessari;
  - d) notifica all'autorità competente almeno 30 giorni prima della sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 97 o, se la notifica preventiva non è possibile in quanto la sostituzione è inattesa, informa immediatamente l'autorità competente;
  - e) dispone dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro in questione, sia per quanto riguarda la fabbricazione che i controlli;
  - f) consente ai rappresentanti dell'autorità competente di accedere in qualsiasi momento ai locali;
  - g) tiene registrazioni dettagliate di tutti i medicinali veterinari forniti dal titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi dell'articolo 96 e conserva i campioni di ciascun lotto;
  - h) fornisce medicinali veterinari solo ai distributori all'ingrosso di medicinali veterinari;
  - i) informa immediatamente l'autorità competente e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ove il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ottenga informazioni secondo cui i medicinali veterinari che rientrano nell'ambito della sua autorizzazione alla fabbricazione sono falsificati o si sospetta che siano falsificati, a prescindere dal fatto che i medicinali veterinari in questione siano stati distribuiti nell'ambito della catena di fornitura legale o attraverso canali illegali, inclusa la vendita illegale mediante i servizi della società dell'informazione;
  - j) si attiene alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari e utilizza come materiali di partenza solo sostanze attive fabbricate secondo la buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo la buona pratica di distribuzione per le sostanze attive;
  - k) verifica che ciascun fabbricante, distributore e importatore all'interno dell'Unione dal quale il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ottiene le sostanze attive sia registrato presso l'autorità competente dello Stato membro in cui il fabbricante, il distributore e l'importatore sono stabiliti, ai sensi dell'articolo 95;
  - l) effettua audit basati sulla valutazione del rischio sui fabbricanti, distributori e importatori dai quali il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ottiene le sostanze attive.

**▼B**

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

*Articolo 94***Certificati di buona pratica di fabbricazione**

1. Entro 90 giorni da un'ispezione, l'autorità competente rilascia un certificato di buona pratica di fabbricazione del fabbricante per il sito di fabbricazione interessato se l'ispezione stabilisce che il fabbricante in questione è conforme ai requisiti di cui al presente regolamento e all'atto di esecuzione di cui all'articolo 93, paragrafo 2.

2. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1 del presente articolo accerta l'inosservanza da parte del fabbricante della buona pratica di fabbricazione, tale informazione è iscritta nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 91.

3. Le conclusioni raggiunte in seguito all'ispezione di un fabbricante sono valide in tutta l'Unione.

4. Un'autorità competente, la Commissione o l'Agenzia possono chiedere al fabbricante stabilito in un paese terzo di sottoporsi a un'ispezione di cui al paragrafo 1, fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e un paese terzo,

5. Gli importatori di medicinali veterinari, prima che tali prodotti siano forniti all'Unione, assicurano che il fabbricante stabilito in un paese terzo sia in possesso di un certificato di buona pratica di fabbricazione rilasciato da un'autorità competente oppure, nel caso in cui il paese terzo è parte di un accordo concluso tra l'Unione e il paese terzo, che vi sia una conferma equivalente.

*Articolo 95***Importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive stabiliti nell'Unione**

1. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive utilizzate come materiali di partenza nei medicinali veterinari, che sono stabiliti nell'Unione, registrano la loro attività presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti e si conformano alla buona pratica di fabbricazione o alla buona pratica di distribuzione, a seconda del caso.

2. Il modulo per registrare l'attività presso l'autorità competente comprende almeno le seguenti informazioni:

- a) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente;
- b) le sostanze attive da importare, fabbricare o distribuire;
- c) i dettagli sui locali e le attrezzature tecniche;

**▼B**

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

*Articolo 96***Tenuta di registrazioni**

1. Per tutti i medicinali veterinari che fornisce, il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione tiene registrazioni delle seguenti informazioni:
  - a) la data della transazione;
  - b) la denominazione del medicinale veterinario, il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se del caso, nonché la forma farmaceutica e il dosaggio, a seconda dei casi;
  - c) la quantità fornita;
  - d) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del destinatario;
  - e) il numero del lotto;
  - f) la data di scadenza.

**▼B**

2. Le registrazioni di cui al paragrafo 1 sono rese disponibili alle autorità competenti a fini d'ispezione per un anno dopo la data di scadenza del lotto o, se tale periodo è inferiore a cinque anni dalla registrazione, per almeno cinque anni.

*Articolo 97***Persona qualificata responsabile della fabbricazione e del rilascio dei lotti**

1. Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione dispone in modo permanente dei servizi di almeno una persona qualificata che soddisfa le condizioni di cui al presente articolo ed è responsabile, in particolare, dell'esecuzione delle funzioni specificate al presente articolo.

2. La persona qualificata di cui al paragrafo 1 deve possedere un diploma universitario in almeno una delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina umana, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia.

3. La persona qualificata di cui al paragrafo 1 deve aver acquisito una pratica di almeno due anni nelle attività di garanzia della qualità dei medicinali, di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive nonché nelle verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali veterinari, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione.

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

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

*Articolo 98***Certificati dei medicinali veterinari**

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

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

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

*CAPO VII***FORNITURA E IMPIEGO***Sezione 1***Distribuzione all'ingrosso***Articolo 99***Autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso**

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

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

**▼B**

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

*Articolo 100***Domanda e procedure per le autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso**

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

**▼B**

- b) rilascia, nega o modifica l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso; e
- c) inserisce le informazioni relative all'autorizzazione nella banca dati della fabbricazione e della distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 91.

*Articolo 101***Obblighi dei distributori all'ingrosso**

1. I distributori all'ingrosso si riforniscono di medicinali veterinari soltanto presso i titolari di un'autorizzazione alla fabbricazione o presso altri titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso.
2. Un distributore all'ingrosso fornisce medicinali veterinari soltanto alle persone autorizzate a svolgere attività di vendita al dettaglio in uno Stato membro ai sensi dell'articolo 103, paragrafo 1, ad altri distributori all'ingrosso di medicinali veterinari e ad altre persone o entità ai sensi delle disposizioni nazionali.
3. Il titolare di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dispone in modo permanente dei servizi di almeno una persona responsabile della distribuzione all'ingrosso.
4. I distributori all'ingrosso assicurano, nei limiti delle proprie responsabilità, la fornitura adeguata e continua di medicinali veterinari alle persone autorizzate a fornirli ai sensi dell'articolo 103, paragrafo 1, in modo da soddisfare le esigenze in termini di sanità animale nello Stato membro in questione.
5. I distributori all'ingrosso rispettano la buona pratica di distribuzione per i medicinali veterinari di cui all'articolo 99, paragrafo 6.
6. I distributori all'ingrosso informano immediatamente l'autorità competente e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora riconoscano o sospettino che i medicinali veterinari ricevuti o loro offerti siano falsificati.
7. Il distributore all'ingrosso tiene registrazioni dettagliate contenenti almeno le seguenti informazioni riguardo a ciascuna transazione:
  - a) la data della transazione;
  - b) la denominazione del medicinale veterinario, con indicazione, se del caso, della forma farmaceutica e del dosaggio;
  - c) il numero del lotto;
  - d) la scadenza del medicinale veterinario;
  - e) la quantità ricevuta o fornita, con indicazione della confezione e del numero di confezioni;

**▼B**

f) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del fornitore in caso di acquisto o del ricevente in caso di vendita.

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

*Articolo 102***Commercio parallelo di medicinali veterinari**

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

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

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

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

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

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

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

- a) presenta una dichiarazione all'autorità competente nello Stato membro di destinazione e adotta misure adeguate per garantire che il distributore all'ingrosso nello Stato membro di origine lo tenga informato in merito a eventuali questioni di farmacovigilanza;

**▼B**

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

**Sezione 2****Vendita al dettaglio***Articolo 103***Vendita al dettaglio di medicinali veterinari e tenuta delle registrazioni**

1. Le norme in materia di rivendita al dettaglio di medicinali veterinari sono determinate dalla legislazione nazionale, salvo altrimenti disposto dal presente regolamento.
2. Fatto salvo l'articolo 99, paragrafo 4, i rivenditori al dettaglio di medicinali veterinari si riforniscono di medicinali veterinari soltanto presso i titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso.
3. I rivenditori al dettaglio di medicinali veterinari conservano registrazioni dettagliate delle seguenti informazioni riguardo ciascuna transazione relativa a medicinali veterinari che richiedono una prescrizione veterinaria conformemente all'articolo 34:

**▼B**

- a) la data della transazione;
- b) la denominazione del medicinale veterinario, con indicazione, se appropriato, della forma farmaceutica e del dosaggio;
- c) il numero del lotto;
- d) la quantità ricevuta o fornita;
- e) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del fornitore in caso di acquisto o del ricevente in caso di vendita;
- f) il nome e i contatti del veterinario che ha prescritto il medicinale e, se pertinente, una copia della prescrizione veterinaria;
- g) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. Ove lo reputino necessario, gli Stati membri possono richiedere che i rivenditori al dettaglio conservino registrazioni dettagliate sulle transazioni relative ai medicinali veterinari non soggetti a prescrizione veterinaria.

5. Almeno una volta all'anno il rivenditore al dettaglio effettua un audit dettagliato delle scorte di magazzino e confronta i medicinali veterinari in entrata e in uscita registrati con i medicinali veterinari detenuti al momento in scorta di magazzino. Ogni discrepanza riscontrata va registrata. I risultati dell'audit dettagliato e delle registrazioni di cui al paragrafo 3 del presente articolo sono a disposizione per le ispezioni delle autorità competenti, ai sensi dell'articolo 123, per un periodo di cinque anni.

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

*Articolo 104***Vendita al dettaglio di medicinali veterinari a distanza**

1. Le persone autorizzate a fornire medicinali veterinari ai sensi dell'articolo 103, paragrafo 1, del presente regolamento possono offrire medicinali veterinari tramite i servizi della società dell'informazione, ai sensi della direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(7)</sup>, a persone fisiche o giuridiche stabilite nell'Unione, a condizione che tali medicinali veterinari non siano soggetti a prescrizione veterinaria ai sensi dell'articolo 34 del presente regolamento e siano conformi al presente regolamento e alla normativa pertinente dello Stato membro in cui i medicinali veterinari sono venduti al dettaglio.

<sup>(7)</sup> Direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 settembre 2015, che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione (GU L 241 del 17.9.2015, pag. 1).

**▼B**

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

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

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

5. Oltre alle informazioni richieste all'articolo 6 della direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(8)</sup>, i rivenditori al dettaglio che offrono medicinali veterinari tramite i servizi della società dell'informazione forniscono almeno le seguenti informazioni:

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

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

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

*Articolo 105***Prescrizioni veterinarie**

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

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

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

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

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

**▼B**

5. Una prescrizione veterinaria contiene almeno i seguenti elementi:
  - a) l'identificazione dell'animale o dei gruppi di animali da sottoporre al trattamento;
  - b) nome, cognome e contatti del proprietario o detentore dell'animale;
  - c) la data della prescrizione;
  - d) nome, cognome e contatti del veterinario, incluso, se disponibile, il numero d'iscrizione all'albo professionale;
  - e) la firma o una forma equivalente di identificazione elettronica del veterinario;
  - f) la denominazione del medicinale prescritto, con l'indicazione delle sostanze attive;
  - g) la forma farmaceutica e il dosaggio;
  - h) la quantità prescritta o il numero di confezioni, con l'indicazione della dimensione della confezione;
  - i) la posologia;
  - j) per le specie animali destinate alla produzione di alimenti, il tempo di attesa, anche se pari a zero;
  - k) le avvertenze necessarie per assicurare l'uso corretto, anche per quanto riguarda, se del caso, l'uso prudente degli antimicrobici;
  - l) se un medicinale è prescritto ai sensi degli articoli 112, 113 e 114, una dichiarazione a tal riguardo;
  - m) se un medicinale è prescritto ai sensi dell'articolo 107, paragrafi 3 e 4, una dichiarazione a tal riguardo.
6. La quantità dei medicinali prescritti è limitata alla quantità richiesta per il trattamento o la terapia in questione. Per quanto riguarda i medicinali antimicrobici per metafilassi e profilassi, essi sono prescritti soltanto per una durata limitata al periodo di rischio.
7. Le prescrizioni veterinarie rilasciate ai sensi del paragrafo 3 sono riconosciute in tutta l'Unione.
8. La Commissione può, mediante atti di esecuzione, stabilire un modello per i requisiti di cui al paragrafo 5 del presente articolo, che è reso disponibile anche in versione elettronica. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
9. Il medicinale prescritto è fornito secondo la legislazione nazionale pertinente.
10. Una prescrizione veterinaria per medicinali antimicrobici ha una validità di cinque giorni dalla data del suo rilascio.
11. Oltre ai requisiti di cui al presente articolo, gli Stati membri possono stabilire norme sulla conservazione delle registrazioni da parte dei veterinari quando rilasciano prescrizioni veterinarie.

**▼B**

12. In deroga all'articolo 34, un medicinale veterinario classificato come soggetto a prescrizione veterinaria ai sensi di tale articolo può essere somministrato personalmente da un veterinario in assenza di una prescrizione veterinaria, salvo quanto diversamente disposto dalle disposizioni nazionali applicabili. Il veterinario conserva le registrazioni di tale somministrazione personale secondo la legislazione nazionale pertinente.

**Sezione 3****Impiego***Articolo 106***Impiego dei medicinali**

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

*Articolo 107***Impiego dei medicinali antimicrobici**

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**▼B***Articolo 108***Conservazione delle registrazioni da parte dei proprietari e dei detentori di animali destinati alla produzione di alimenti**

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

2. Le registrazioni di cui al paragrafo 1 includono:

- a) la data della prima somministrazione del medicinale agli animali;
- b) la denominazione del medicinale;
- c) la quantità del medicinale somministrato;
- d) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del fornitore;
- e) la prova dell'acquisizione dei medicinali che utilizzano;
- f) l'identificazione dell'animale o del gruppo di animali trattati;
- g) il nome e i contatti del veterinario che prescrive il medicinale, se pertinente;
- h) il tempo di attesa anche se pari a zero;
- i) la durata del trattamento;

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

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

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

*Articolo 109***Obblighi in materia di conservazione delle registrazioni per gli equini**

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

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

*Articolo 110***Impiego di medicinali veterinari immunologici**

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

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

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

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

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

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

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

1. A un veterinario che presta servizi in uno Stato membro diverso da quello in cui è stabilito («Stato membro ospitante») è permesso di detenere e somministrare medicinali veterinari non autorizzati nello

**▼B**

Stato membro ospitante ad animali o a gruppi di animali che ha in cura, nella quantità necessaria che non ecceda la quantità necessaria per il trattamento prescritto dal veterinario, a condizione che siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) il medicinale veterinario da somministrare agli animali è autorizzato all'immissione in commercio dalle autorità competenti dello Stato membro in cui il veterinario è stabilito o dalla Commissione;
- b) i medicinali veterinari in questione sono trasportati dal veterinario nella loro confezione originale;
- c) il veterinario segue la buona pratica veterinaria applicata nello Stato membro ospitante;
- d) il veterinario fissa il tempo di attesa specificato sull'etichettatura o sul foglietto illustrativo del medicinale veterinario utilizzato;
- e) il veterinario non vende al dettaglio alcun medicinale veterinario a un proprietario o detentore di animali trattati nello Stato membro ospitante, a meno che ciò sia permesso dalle norme dello Stato membro ospitante.

2. Il paragrafo 1 non si applica ai medicinali veterinari immunologici, tranne nel caso di tossine e sieri.

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

1. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per un'indicazione riguardante una specie animale non destinata alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale l'animale in questione con il seguente medicinale:

- a) un medicinale veterinario autorizzato ai sensi del presente regolamento nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro per l'impiego nella stessa specie o in un'altra specie animale per la stessa indicazione o per un'altra indicazione;
- b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004;
- c) in mancanza di un medicinale di cui alle lettere a) o b) del presente paragrafo, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria.

**▼B**

2. A eccezione dei medicinali veterinari immunologici, qualora non sia disponibile un medicinale di cui al paragrafo 1, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale un animale non destinato alla produzione di alimenti con un medicinale veterinario autorizzato in un paese terzo per la stessa specie animale e la stessa indicazione.
3. Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o consentire a un'altra persona di effettuarlo sotto la responsabilità del veterinario stesso, ai sensi delle disposizioni nazionali.
4. Il presente articolo si applica anche al trattamento, da parte di un veterinario, di un animale della specie equina, a condizione che sia dichiarato non destinato alla macellazione per consumo umano nel documento unico di identificazione di cui all'articolo 8, paragrafo 4.
5. Il presente articolo si applica anche quando un medicinale veterinario autorizzato non è disponibile nello Stato membro interessato.

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

1. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per un'indicazione riguardante una specie animale terrestre destinata alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale l'animale in questione con il seguente medicinale:
  - a) un medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro ai sensi del presente regolamento, per l'impiego nella stessa specie o in un'altra specie animale terrestre destinata alla produzione di alimenti per la stessa indicazione o per un'altra indicazione;
  - b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro interessato, ai sensi del presente regolamento, in una specie animale non destinata alla produzione di alimenti per la stessa indicazione;
  - c) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alle lettere a) o b) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o al regolamento (CE) n. 726/2004; oppure
  - d) in mancanza di un medicinale di cui alle lettere a), b) o c) del presente paragrafo, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria.
2. A eccezione dei medicinali veterinari immunologici, qualora non sia disponibile un medicinale di cui al paragrafo 1, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale gli animali terrestri destinati alla produzione di alimenti con un medicinale veterinario autorizzato in un paese terzo per la stessa specie animale e la stessa indicazione.

**▼B**

3. Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o consentire a un'altra persona di effettuarlo sotto la responsabilità del veterinario stesso, ai sensi delle disposizioni nazionali.
4. Le sostanze farmacologicamente attive contenute nel medicinale utilizzato ai sensi dei paragrafi 1 e 2 del presente articolo sono consentite ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e degli atti adottati sulla base di quest'ultimo.
5. Il presente articolo si applica anche quando un medicinale veterinario autorizzato non è disponibile nello Stato membro interessato.

*Articolo 114***Impiego di medicinali per specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti**

1. In deroga all'articolo 106, paragrafo 1, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per un'indicazione riguardante una specie acquatica destinata alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale gli animali in questione con i seguenti medicinali:

- a) un medicinale veterinario autorizzato, ai sensi del presente regolamento, nello Stato membro coinvolto o in un altro Stato membro per l'impiego nella stessa o in un'altra specie acquatica destinata alla produzione di alimenti e per la stessa indicazione o per un'altra indicazione;
- b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale veterinario autorizzato, ai sensi del presente regolamento, nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro per l'impiego in una specie terrestre destinata alla produzione di alimenti e contenente una sostanza indicata nell'elenco stabilito ai sensi del paragrafo 3;
- c) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alle lettere a) o b) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 e contenente una sostanza indicata nell'elenco stabilito ai sensi del paragrafo 3 del presente articolo; oppure
- d) in mancanza di un medicinale di cui alle lettere a), b) o c) del presente paragrafo, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria.

2. In deroga alle lettere b) e c) del paragrafo 1, e fino all'adozione dell'elenco di cui al paragrafo 3, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità e in particolare al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale gli animali di una specie acquatica destinati alla produzione di alimenti in un particolare allevamento con il seguente medicinale:

- a) un medicinale veterinario autorizzato ai sensi del presente regolamento nello Stato membro interessato o in un altro Stato membro per l'impiego in una specie animale terrestre destinata alla produzione di alimenti;
- b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a) del presente paragrafo, un medicinale per uso umano autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004.

**▼B**

3. La Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, al massimo entro cinque anni a decorrere dal 28 gennaio 2022, un elenco di sostanze impiegate nei medicinali veterinari autorizzati nell'Unione per l'impiego in specie animali terrestri destinate alla produzione di alimenti o di sostanze contenute in un medicinale per uso umano autorizzato nell'Unione ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004, che possono essere impiegate in specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti ai sensi del paragrafo 1 del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

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

- a) i rischi per l'ambiente, se le specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti sono trattate con tali sostanze;
- b) l'impatto sulla salute pubblica e sulla sanità animale, se alle specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti interessate non possa essere somministrato un antimicrobico elencato ai sensi dell'articolo 107, paragrafo 6;
- c) la disponibilità o la mancanza di disponibilità di altri medicinali, terapie o misure per la prevenzione o il trattamento di malattie o di determinate indicazioni delle specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti.

4. A eccezione dei medicinali veterinari immunologici, qualora non sia disponibile un medicinale di cui ai paragrafi 1 e 2, il veterinario responsabile può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale le specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti con un medicinale veterinario autorizzato in un paese terzo per la stessa specie e la stessa indicazione.

5. Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o consentire a un'altra persona di effettuarlo sotto la responsabilità del veterinario stesso, conformemente alle disposizioni nazionali.

6. Le sostanze farmacologicamente attive contenute nel medicinale utilizzato ai sensi dei paragrafi 1, 2 e 4 del presente articolo sono consentite ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009 e degli atti adottati sulla base di quest'ultimo.

7. Il presente articolo si applica anche quando un medicinale veterinario autorizzato non è disponibile nello Stato membro interessato.

*Articolo 115***Tempo di attesa per i medicinali utilizzati in condizioni non previste dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio nelle specie animali destinate alla produzione di alimenti**

1. Ai fini degli articoli 113 e 114, a meno che un medicinale utilizzato non abbia un tempo di attesa previsto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le specie animali in questione, il veterinario fissa un tempo di attesa secondo i seguenti criteri:

- a) per le carni e le frattaglie di mammiferi destinati alla produzione di alimenti, pollame e selvaggina di penna di allevamento, il tempo di attesa non dev'essere inferiore a:

**▼B**

- i) il tempo di attesa più lungo previsto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le carni e le frattaglie, moltiplicato per il fattore 1,5;
  - ii) 28 giorni se il medicinale non è autorizzato per gli animali destinati alla produzione di alimenti;
  - iii) un giorno, se per il medicinale è previsto un tempo di attesa pari a zero e il prodotto è impiegato in una famiglia tassonomica diversa rispetto alle specie di destinazione autorizzate;
- b) per il latte proveniente da animali che producono latte per il consumo umano, il tempo di attesa non dev'essere inferiore a:
- i) il tempo di attesa più lungo per il latte tra quelli previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni specie animale, moltiplicato per il fattore 1,5;
  - ii) 7 giorni se il medicinale non è autorizzato per gli animali che producono latte per il consumo umano;
  - iii) un giorno, se per il medicinale è previsto un tempo di attesa pari a zero;
- c) per le uova di animali che producono uova per il consumo umano, un periodo non inferiore a:
- i) il tempo di attesa più lungo per le uova tra quelli previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni specie animale, moltiplicato per il fattore 1,5;
  - ii) 10 giorni, se il medicinale non è autorizzato per gli animali che producono uova per il consumo umano;
- d) per le specie acquatiche la cui carne è destinata al consumo umano, il tempo di attesa non dev'essere inferiore a:
- i) il tempo di attesa più lungo per una delle specie acquatiche indicate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, moltiplicato per il fattore 1,5 ed espresso in gradi-giorni;
  - ii) se il medicinale è autorizzato per le specie animali terrestri destinate alla produzione di alimenti, il tempo di attesa più lungo per ogni specie animale destinata alla produzione di alimenti indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, moltiplicato per il fattore 50 ed espresso in gradi-giorni, e comunque non superiore a 500 gradi-giorni;
  - iii) 500 gradi-giorni, se il medicinale non è autorizzato per le specie destinato alla produzione di alimenti;
  - iv) 25 gradi-giorni, se il periodo massimo di attesa per ogni specie animale è pari a zero.

**▼B**

2. Se il risultato del calcolo del tempo di attesa effettuato ai sensi del paragrafo 1, lettera a), punto i), lettera b), punto i), lettera c), punto i), e lettera d), punti i) e ii), è espresso in una frazione di giorni, il tempo di attesa è arrotondato al numero di giorni più vicino.

3. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 147 al fine di modificare il presente articolo mediante la modifica delle regole di cui ai paragrafi 1 e 4 alla luce di nuovi dati scientifici.

4. Per le api, il veterinario determina il tempo di attesa appropriato valutando caso per caso la situazione specifica dei singoli alveari e, in particolare, il rischio della presenza di residui nel miele o in altri alimenti derivanti dagli alveari destinati al consumo umano.

5. In deroga all'articolo 113, paragrafi 1 e 4, la Commissione stabilisce, mediante atti di esecuzione, un elenco di sostanze che sono essenziali per il trattamento della specie equina o che comportano un beneficio clinico supplementare rispetto ad altri tipi di trattamento disponibili per la specie equina e per le quali il tempo di attesa è di sei mesi. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

*Articolo 116***Situazione sanitaria**

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

*Articolo 117***Raccolta e smaltimento di rifiuti di medicinali veterinari**

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

*Articolo 118***Animali o prodotti di origine animale importati nell'Unione**

1. L'articolo 107, paragrafo 2, si applica per analogia agli operatori in paesi terzi e che non utilizzano gli antimicrobici individuati ai sensi dell'articolo 37, paragrafo 5, relativamente agli animali o ai prodotti di origine animale esportati da detti paesi terzi nell'Unione.

2. La Commissione adotta atti delegati ai sensi dell'articolo 147 al fine di integrare il presente articolo fornendo le regole dettagliate necessarie all'applicazione del paragrafo 1 del presente articolo.



#### Sezione 4

### **Pubblicità**

#### *Articolo 119*

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

1. Solo i medicinali veterinari autorizzati o registrati in uno Stato membro possono essere pubblicizzati in tale Stato membro, salvo diversa decisione dell'autorità competente ai sensi delle disposizioni nazionali applicabili.
2. La pubblicità di un medicinale veterinario indica in modo chiaro che essa intende promuovere la fornitura, la vendita, la prescrizione, la distribuzione o l'impiego del medicinale veterinario.
3. La pubblicità non è formulata in modo tale da indurre a pensare che il medicinale veterinario sia un mangime o un biocida.
4. La pubblicità è conforme al riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale veterinario pubblicizzato.
5. La pubblicità non contiene informazioni, sotto qualsiasi forma, che potrebbero essere ingannevoli o indurre a un uso scorretto del medicinale veterinario.
6. La pubblicità promuove un uso responsabile del medicinale veterinario presentandolo in maniera oggettiva e senza esagerarne le proprietà.
7. La sospensione di un'autorizzazione all'immissione in commercio comporta l'esclusione, per l'intera durata della stessa, di qualsivoglia pubblicità del medicinale veterinario nello Stato membro in cui si applica la sospensione.
8. I medicinali veterinari non sono distribuiti per fini promozionali, se non in campioni di piccole quantità.
9. I medicinali veterinari antimicrobici non sono distribuiti per fini promozionali, né sotto forma di campioni né in qualsiasi altra forma.
10. I campioni di cui al paragrafo 8 sono opportunamente dotati di etichetta recante indicazioni circa la loro natura di campioni e sono forniti direttamente ai veterinari o ad altre persone autorizzate a distribuire tali medicinali veterinari nel corso di eventi sponsorizzati oppure da parte di rappresentanti commerciali durante le loro visite.

#### *Articolo 120*

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

1. La pubblicità dei medicinali veterinari soggetti a prescrizione veterinaria ai sensi dell'articolo 34 è consentita esclusivamente quando effettuata alle persone seguenti:
  - a) veterinari;
  - b) persone autorizzate a fornire medicinali veterinari ai sensi delle disposizioni nazionali.

**▼B**

2. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, lo Stato membro ha facoltà di consentire la pubblicità di medicinali veterinari soggetti a prescrizione veterinaria ai sensi dell'articolo 34, rivolta ad allevatori professionisti, purché siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) la pubblicità è limitata ai medicinali veterinari immunologici;
- b) la pubblicità invita esplicitamente gli allevatori professionisti a consultare il veterinario in merito al medicinale veterinario immunologico.

3. In deroga ai paragrafi 1 e 2, è fatto divieto di pubblicizzare medicinali veterinari immunologici inattivati fabbricati con patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali in un'unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica.

*Articolo 121***Promozione di medicinali utilizzati negli animali**

1. All'atto di promuovere medicinali presso persone autorizzate a prescriberli o fornirli ai sensi del presente regolamento, non è consentito fornire, offrire o promettere loro qualsivoglia dono, vantaggio pecuniario o compensi in natura, a meno che essi siano di valore trascurabile e pertinenti alla pratica di prescrizione o fornitura dei medicinali.

2. Le persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali di cui al paragrafo 1 non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato ai sensi dello stesso.

3. Il paragrafo 1 non preclude la possibilità di fornire ospitalità, direttamente o indirettamente, nel corso di eventi a fini di carattere strettamente professionale e scientifico. Tale ospitalità è sempre strettamente limitata agli scopi principali dell'evento.

4. I paragrafi 1, 2 e 3 fanno salve le misure o le pratiche commerciali esistenti negli Stati membri in materia di prezzi, utili e sconti.

*Articolo 122***Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità**

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

*CAPO VIII***ISPEZIONI E CONTROLLI***Articolo 123***Controlli**

1. Le autorità competenti effettuano controlli sulle seguenti persone:

- a) fabbricanti e importatori di medicinali veterinari e sostanze attive;
- b) distributori di sostanze attive;
- c) titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio;

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**▼B**

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

*Articolo 124***Audit della Commissione**

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

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

*Articolo 125***Certificato di idoneità**

Per verificare se i dati presentati per ottenere un certificato di idoneità sono conformi alle monografie della farmacopea europea, l'organo di standardizzazione delle nomenclature e norme di qualità, nell'ambito della convenzione relativa all'elaborazione di una farmacopea europea accettata dalla decisione 94/358/CE del Consiglio<sup>(9)</sup> (Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute), può invitare la Commissione o l'Agenzia a chiedere un'ispezione da parte di un'autorità competente, se il materiale di partenza in questione è oggetto di una monografia della farmacopea europea.

*Articolo 126***Norme specifiche sulle ispezioni di farmacovigilanza**

1. Le autorità competenti e l'Agenzia garantiscono che tutti i fascicoli di riferimento del sistema di farmacovigilanza dell'Unione siano controllati regolarmente e che i sistemi di farmacovigilanza siano applicati correttamente.

2. L'Agenzia coordina e le autorità competenti eseguono le ispezioni dei sistemi di farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati ai sensi dell'articolo 44.

3. Le autorità competenti eseguono le ispezioni dei sistemi di farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati ai sensi degli articoli 47, 49, 52 e 53.

4. Le autorità competenti degli Stati membri in cui si trovano i fascicoli di riferimento del sistema di farmacovigilanza effettuano i controlli di tali fascicoli.

<sup>(9)</sup> Decisione 94/358/CE del Consiglio, del 16 giugno 1994, recante accettazione, a nome della Comunità europea, della convenzione relativa all'elaborazione di una farmacopea europea (GU L 158 del 25.6.1994, pag. 17).

**▼B**

5. Nonostante quanto disposto dal paragrafo 4 del presente articolo e ai sensi dell'articolo 80, un'autorità competente può aderire a iniziative di condivisione del lavoro e delegare responsabilità ad altre autorità competenti onde evitare la duplicazione delle ispezioni dei sistemi di farmacovigilanza.

6. I risultati delle ispezioni di farmacovigilanza sono registrati nella banca dati di farmacovigilanza di cui all'articolo 74.

*Articolo 127***Prova della qualità dei medicinali veterinari**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha a disposizione i risultati delle prove di controllo sul medicinale veterinario o sui costituenti e sui prodotti intermedi del processo di fabbricazione, ottenuti con metodi stabiliti nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Se un'autorità competente constata che un lotto di un medicinale veterinario non è conforme alla relazione di controllo del fabbricante o alle specifiche previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio, essa adotta le necessarie misure nei confronti del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del fabbricante e ne informa le autorità competenti degli altri Stati membri in cui il medicinale veterinario è autorizzato, e l'Agenzia, qualora il medicinale veterinario sia autorizzato con procedura centralizzata.

*Articolo 128***Prova delle specifiche di qualità dei medicinali veterinari immunologici**

1. Ai fini dell'applicazione dell'articolo 127, paragrafo 1, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari immunologici di presentare le copie di tutte le relazioni di controllo firmate dalla persona qualificata ai sensi dell'articolo 97.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari immunologici garantisce la conservazione di un numero adeguato di campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali veterinari, almeno fino alla data di scadenza e li fornisce immediatamente alle autorità competenti in caso di richiesta.

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

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

*CAPO IX***RESTRIZIONI E SANZIONI***Articolo 129***Restrizioni temporanee per motivi di sicurezza**

1. Nel caso di un rischio per la salute pubblica, per la sanità animale o per l'ambiente che richieda un'azione urgente, l'autorità competente e la Commissione, in caso di medicinali veterinari autorizzati mediante

**▼B**

procedura centralizzata, possono imporre restrizioni temporanee per motivi di sicurezza al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alle altre persone soggette a obblighi ai sensi del presente regolamento. Tali restrizioni temporanee per motivi di sicurezza possono comprendere:

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

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

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

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

#### *Articolo 130*

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

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

*Articolo 131***Sospensione o revoca di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso**

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

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

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

*Articolo 132***Eliminazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive dalla banca dati relativa alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- a) le eventuali procedure di infrazione avviate da uno Stato membro nei confronti del medesimo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base delle stesse motivazioni giuridiche e per gli stessi fatti; e
- b) le eventuali sanzioni, anche di carattere pecuniario, già imposte nei confronti del medesimo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sulla base delle stesse motivazioni giuridiche e per gli stessi fatti.

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

**▼B**

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

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

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

- a) le procedure che devono essere applicate dalla Commissione per infliggere ammende o penalità di mora, comprese le norme relative all'avvio della procedura, i mezzi istruttori, i diritti della difesa, l'accesso al fascicolo, la rappresentanza legale e la riservatezza;
- b) ulteriori modalità dettagliate relative all'imposizione di sanzioni pecuniarie, da parte della Commissione, a entità giuridiche diverse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- c) norme relative alla durata della procedura e ai termini di prescrizione;
- d) elementi che la Commissione deve prendere in considerazione quando infligge ammende e penalità di mora e ne stabilisce l'importo, nonché le condizioni e le modalità di riscossione.

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

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

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

*CAPO X***RETE DI REGOLAMENTAZIONE***Articolo 137***Autorità competenti**

1. Gli Stati membri designano le autorità competenti che svolgono i compiti previsti dal presente regolamento.
2. Gli Stati membri provvedono affinché siano disponibili risorse finanziarie adeguate per fornire alle autorità competenti il personale e le altre risorse necessarie per svolgere le attività richieste dal presente regolamento.

**▼B**

3. Le autorità competenti cooperano nell'esercizio dei compiti loro assegnati dal presente regolamento e a tal fine prestano un sostegno necessario e utile alle autorità competenti degli altri Stati membri. Le autorità competenti comunicano tra loro le informazioni pertinenti.

4. Su domanda motivata, le autorità competenti trasmettono immediatamente le registrazioni scritte di cui all'articolo 123 e le relazioni di controllo di cui all'articolo 127 alle autorità competenti degli altri Stati membri.

*Articolo 138***Parere scientifico per le organizzazioni internazionali per la sanità animale**

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

2. L'Agenzia stabilisce norme procedurali specifiche per l'attuazione del paragrafo 1.

*Articolo 139***Comitato per i medicinali veterinari**

1. All'interno dell'Agenzia è istituito un comitato per i medicinali veterinari («il comitato»).

2. Il direttore esecutivo dell'Agenzia o il suo rappresentante e i rappresentanti della Commissione hanno il diritto di partecipare a tutte le riunioni del comitato, dei gruppi di lavoro e dei gruppi consultivi scientifici.

3. Il comitato può costituire gruppi di lavoro permanenti e temporanei. Il comitato può costituire gruppi consultivi scientifici per la valutazione di specifiche tipologie di medicinali veterinari, ai quali esso può delegare alcuni compiti associati alla formulazione dei pareri scientifici di cui all'articolo 141, paragrafo 1, lettera b).

4. Il comitato costituisce un gruppo di lavoro permanente il cui unico compito consiste nel fornire consulenze scientifiche alle imprese. Il direttore esecutivo, in collaborazione con il comitato, organizza le strutture amministrative e le procedure che consentono di prestare consulenza alle imprese, come previsto all'articolo 57, paragrafo 1, lettera n), del regolamento (CE) n. 726/2004, in particolare quelle relative allo sviluppo di medicinali veterinari per terapie innovative.

5. Il comitato costituisce un gruppo di lavoro permanente per la farmacovigilanza i cui compiti includono la valutazione di potenziali segnali di farmacovigilanza derivanti dal sistema di farmacovigilanza dell'Unione, la proposta di opzioni per la gestione del rischio di cui all'articolo 79 al comitato e al gruppo di coordinamento, nonché il coordinamento della comunicazione in materia di farmacovigilanza tra le autorità competenti e l'Agenzia.

**▼B**

6. Il comitato stabilisce il proprio regolamento interno. Tale regolamento fissa in particolare:

- a) le procedure di nomina e di sostituzione del presidente;
- b) la nomina dei membri dei gruppi di lavoro e dei gruppi consultivi scientifici, in base agli elenchi di esperti accreditati di cui all'articolo 62, paragrafo 2, secondo comma, del regolamento (CE) n. 726/2004 e le procedure di consultazione dei gruppi di lavoro e dei gruppi consultivi scientifici;
- c) una procedura di adozione urgente di pareri, in particolare in relazione al presente regolamento relativi alla sorveglianza del mercato e alla farmacovigilanza.

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

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

8. I pareri del comitato sono accessibili al pubblico.

*Articolo 140***Membri del comitato**

1. Ciascuno Stato membro nomina, previa consultazione del consiglio di amministrazione dell'Agenzia, un membro titolare e un membro supplente del comitato per un mandato di tre anni rinnovabile. I membri supplenti rappresentano i membri titolari, votano in loro assenza e possono essere nominati come relatori.

2. I membri titolari e supplenti del comitato sono nominati in base alla loro competenza ed esperienza nel campo della valutazione scientifica dei medicinali veterinari, al fine di garantire qualifiche di altissimo livello e un'ampia gamma di competenze.

3. Uno Stato membro può delegare i propri compiti in seno al comitato a un altro Stato membro. Ciascuno Stato membro può rappresentare soltanto uno degli altri Stati membri.

4. Il comitato può cooptare un massimo di cinque membri supplementari scelti in base alla loro specifica competenza scientifica. Tali membri sono nominati per un mandato di tre anni, rinnovabile, e non hanno supplenti.

5. Per la cooptazione di questi membri, il comitato verifica che i membri supplementari abbiano specifiche competenze scientifiche complementari. I membri cooptati vengono scelti tra gli esperti designati dagli Stati membri o dall'Agenzia.

6. Il comitato può nominare uno dei propri membri come relatore al fine di svolgere i propri compiti di cui all'articolo 141. Il comitato può altresì nominare un secondo membro quale correlatore.

7. I membri del comitato possono essere accompagnati da esperti in specifici settori scientifici o tecnici.

**▼B**

8. I membri del comitato e gli esperti responsabili della valutazione dei medicinali veterinari si basano sulla valutazione scientifica e sulle risorse a disposizione delle autorità competenti. Ciascuna autorità competente controlla e garantisce il livello scientifico e l'indipendenza della valutazione effettuata e apporta un contributo adeguato ai compiti del comitato, facilitando le attività dei membri del comitato e degli esperti nominati. A tal fine gli Stati membri forniscono ai membri e agli esperti da loro designati risorse scientifiche e tecniche adeguate.

9. Gli Stati membri si astengono dal dare ai membri del comitato e agli esperti istruzioni incompatibili con i compiti loro assegnati o con le funzioni del comitato e le responsabilità dell'Agenzia.

*Articolo 141***Compiti del comitato**

1. Il comitato ha i seguenti compiti:
  - a) svolgere i compiti assegnatigli dal presente regolamento e dal regolamento (CE) n. 726/2004;
  - b) elaborare i pareri scientifici dell'Agenzia su questioni riguardanti la valutazione e l'impiego dei medicinali veterinari;
  - c) elaborare pareri in merito a questioni scientifiche riguardanti la valutazione e l'impiego dei medicinali veterinari, su richiesta del direttore esecutivo dell'Agenzia o della Commissione;
  - d) elaborare i pareri dell'Agenzia su questioni concernenti l'ammissibilità delle domande presentate mediante procedura centralizzata e sul rilascio, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata;
  - e) tenere in debita considerazione tutte le richieste di parere scientifico degli Stati membri;
  - f) fornire orientamenti su importanti questioni e problemi di carattere generale scientifico;
  - g) emettere un parere scientifico, nell'ambito della cooperazione con l'organizzazione mondiale per la sanità animale, riguardo alla valutazione di determinati medicinali veterinari destinati esclusivamente a mercati al di fuori dell'Unione.
  - h) fornire consulenza in merito ai limiti massimi accettabili di residui di medicinali veterinari e di biocidi impiegati nel settore zootecnico negli alimenti di origine animale, ai sensi del regolamento (CE) n. 470/2009;
  - i) fornire consulenza scientifica sull'impiego di antimicrobici e antiparassitari sugli animali al fine di limitare al massimo l'insorgenza di resistenze nell'Unione e, se del caso, aggiornare tale consulenza;
  - j) fornire pareri scientifici oggettivi agli Stati membri sulle questioni sottoposte al comitato.
2. I membri del comitato assicurano un coordinamento appropriato tra i compiti dell'Agenzia e i lavori delle autorità competenti.
3. Nell'elaborare i pareri, il comitato si adopera per raggiungere un consenso scientifico. Se tale consenso non può essere ottenuto, il parere è costituito dalla posizione della maggioranza dei membri e dalle posizioni divergenti con relative motivazioni.

**▼B**

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

*Articolo 142***Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per i medicinali veterinari**

1. È istituito il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per i medicinali veterinari («gruppo di coordinamento»).
2. L'Agenzia provvede alle funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento per fornire assistenza nello svolgimento delle procedure del gruppo di coordinamento e assicurare un collegamento appropriato tra tale gruppo, l'Agenzia e le autorità competenti.
3. Il gruppo di coordinamento stabilisce il proprio regolamento interno, che entra in vigore dopo aver ottenuto il parere favorevole della Commissione. Tale regolamento interno è reso pubblico.
4. Il direttore esecutivo dell'Agenzia o il suo rappresentante e i rappresentanti della Commissione hanno il diritto di partecipare a tutte le riunioni del gruppo di coordinamento.
5. Il gruppo di coordinamento coopera strettamente con le autorità competenti e l'Agenzia.

*Articolo 143***Membri del gruppo di coordinamento**

1. Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni, rinnovabile. Gli Stati membri possono nominare un rappresentante supplente. I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti.
2. Nell'adempimento dei propri compiti, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti si avvalgono delle risorse scientifiche e normative a disposizione delle loro autorità competenti, delle valutazioni scientifiche pertinenti e delle raccomandazioni del comitato. Ciascuna autorità competente controlla la qualità delle valutazioni effettuate dal suo rappresentante e lo assiste nelle sue attività.
3. I membri del gruppo di coordinamento si adoperano per raggiungere un consenso sulle questioni in discussione.

*Articolo 144***Compiti del gruppo di coordinamento**

Il gruppo di coordinamento ha i seguenti compiti:

- a) esaminare questioni concernenti le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate;
- b) esaminare i pareri espressi dal gruppo di lavoro per la farmacovigilanza del comitato, riguardanti le misure di gestione del rischio in farmacovigilanza per i medicinali veterinari autorizzati negli Stati membri e formulare raccomandazioni destinate agli Stati membri e ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, se necessario;
- c) esaminare questioni concernenti le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri;
- d) fornire raccomandazioni agli Stati membri sulla possibilità di considerare un medicinale veterinario specifico o un gruppo di prodotti come un medicinale veterinario che rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento;
- e) coordinare la selezione dell'autorità capofila responsabile della valutazione dei risultati del processo di gestione dei segnali di cui all'articolo 81, paragrafo 4;
- f) elaborare e pubblicare un elenco annuale dei medicinali veterinari di riferimento soggetti all'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto ai sensi dell'articolo 70, paragrafo 3.

*CAPO XI***DISPOSIZIONI COMUNI E PROCEDURALI***Articolo 145***Comitato permanente per i medicinali veterinari**

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

*Articolo 146***Modifiche dell'allegato II**

1. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati ai sensi dell'articolo 147, paragrafo 2, per la modifica dell'allegato II al fine di adeguare i requisiti riguardanti la documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali veterinari al progresso tecnico e scientifico.
2. La Commissione adotta atti delegati ai sensi dell'articolo 147, paragrafo 3, per la modifica dell'allegato II al fine di conseguire un sufficiente livello di dettaglio per garantire la certezza giuridica e l'armonizzazione come pure eventuali necessari aggiornamenti, evitando al

**▼B**

contempo un'inutile discontinuità rispetto all'attuale allegato II, anche per quanto riguarda l'introduzione di requisiti specifici per i medicinali veterinari per terapie innovative. Nell'adottare tali atti delegati, la Commissione tiene debitamente conto delle considerazioni in materia di sanità animale nonché salute pubblica e ambiente.

*Articolo 147***Esercizio della delega**

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

*Articolo 148***Protezione dei dati**

1. Gli Stati membri applicano il regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(10)</sup> per il trattamento dei dati personali effettuato negli Stati membri ai sensi del presente regolamento.
2. Per il trattamento dei dati personali effettuato dalla Commissione e dall’Agenzia, ai sensi del presente regolamento, si applica il regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(11)</sup>.

*CAPO XII***DISPOSIZIONI TRANSITORIE E FINALI***Articolo 149***Abrogazione**

La direttiva 2001/82/CE è abrogata.

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

*Articolo 150***Relazione con altri atti dell’Unione**

1. Nessun elemento del presente regolamento si intende tale da pregiudicare le disposizioni della direttiva 96/22/CE.
2. Il regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione <sup>(12)</sup> non si applica ai medicinali veterinari che rientrano nell’ambito di applicazione del presente regolamento.
3. Il regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione <sup>(13)</sup> non si applica ai medicinali veterinari che rientrano nell’ambito di applicazione del presente regolamento.

<sup>(10)</sup> Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati) (GU L 119 del 4.5.2016, pag. 1).

<sup>(11)</sup> Regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2018, sulla tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni, degli organi e degli organismi dell’Unione e sulla libera circolazione di tali dati, e che abroga il regolamento (CE) n. 45/2001 e la decisione n. 1247/2002/CE (GU L 295 del 21.11.2018, pag. 39).

<sup>(12)</sup> Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l’esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all’immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7).

<sup>(13)</sup> Regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione, del 14 giugno 2007, relativo alle sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi connessi con le autorizzazioni all’immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 155 del 15.6.2007, pag. 10).



### *Articolo 151*

#### **Domande già presentate**

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

### *Articolo 152*

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

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

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

2. I medicinali veterinari immessi sul mercato ai sensi della direttiva 2001/82/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 possono continuare a essere commercializzati fino al 29 gennaio 2027, anche se non conformi allo stesso.
3. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, i periodi di protezione di cui all'articolo 39 non si applicano ai medicinali veterinari di riferimento per cui è stata rilasciata un'autorizzazione prima del 28 gennaio 2022 e si applicano invece, in tale contesto, le corrispondenti disposizioni degli atti abrogati di cui al paragrafo 1 del presente articolo.

### *Articolo 153*

#### **Disposizioni transitorie riguardanti atti delegati e atti di esecuzione**

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



#### *Articolo 157*

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

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

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

#### *Articolo 158*

### **Riesame delle misure concernenti gli animali appartenenti alla specie equina**

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

#### *Articolo 159*

### **Disposizioni transitorie riguardanti alcuni certificati di buona pratica di fabbricazione**

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

#### *Articolo 160*

### **Entrata in vigore e applicazione**

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

Esso si applica a decorrere dal 28 gennaio 2022.

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

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

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

**▼ M1***ALLEGATO II***REQUISITI DI CUI ALL'ARTICOLO 8, PARAGRAFO 1, LETTERA B)****Indice**

## SEZIONE I PRINCIPI E REQUISITI GENERALI

**I.1. Principi generali****I.2. Requisiti di composizione del dossier****I.2.1. Parte 1: sintesi del dossier****I.2.2. Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)****I.2.3. Parte 3: documentazione sulla sicurezza (prove di sicurezza e studi di residui)****I.2.4. Parte 4: documentazione sull'efficacia (studi preclinici e sperimentazioni cliniche)****I.2.5. Requisiti dettagliati per i diversi tipi di medicinali veterinari o dossier di autorizzazione all'immissione in commercio**

## SEZIONE II REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DAI MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI

**II.1. Parte 1: sintesi del dossier****II.2. Parte 2: documentazione sulla qualità (dati fisico-chimici, biologici o microbiologici)****II.2A. Descrizione del prodotto****II.2A1. Composizione qualitativa e quantitativa****II.2A2. Sviluppo del prodotto****II.2B. Descrizione del metodo di fabbricazione****II.2C. Produzione e controllo dei materiali di partenza****II.2C1. Sostanze attive****II.2C1.1. Sostanze attive elencate nelle farmacopee****II.2C1.2. Sostanze attive non elencate in una farmacopea****II.2C1.3. Caratteristiche fisico-chimiche in grado di incidere sulla biodisponibilità****II.2C2. Eccipienti****II.2C3. Confezionamento (contenitori e sistemi di chiusura)****II. 2C3.1. Sostanza attiva****II. 2C3.2. Prodotto finito****II.2C4. Sostanze di origine biologica****II.2D. Prove di controllo effettuate su intermedi isolati durante il processo di fabbricazione****II.2E. Prove di controllo del prodotto finito****II.2E1. Caratteristiche generali del prodotto finito****II. 2E2. Identificazione e dosaggio delle sostanze attive****II. 2E3. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente****II. 2E4. Controlli microbiologici****II. 2E5. Omogeneità tra i lotti****II. 2E6. Altri controlli**

**▼ M1**

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

**▼ M1**

## SEZIONE III REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI

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

**▼ M1**

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

**▼ M1****SEZIONE IIIb REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI IMMUNOLOGICI**

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

**▼ M1****SEZIONE V REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI VETERINARI PARTICOLARI**

- V.1. Medicinali veterinari per terapie innovative**
  - V.1.1. Requisiti generali**
  - V.1.2. Requisiti di qualità**
  - V.1.3. Requisiti di sicurezza**
  - V.1.4. Requisiti di efficacia**
  - V.1.5. Requisiti specifici in materia di dati per particolari tipi di prodotti per terapie innovative**
    - V.1.5.1. Principi**
    - V.1.5.2. Medicinali veterinari di terapia genica**
    - V.1.5.3. Medicinali veterinari di medicina rigenerativa, ingegneria tissutale e terapia cellulare**
    - V.1.5.4. Medicinali veterinari specificamente concepiti per la terapia fagica**
    - V.1.5.5. Medicinali veterinari derivanti dalle nanotecnologie**
    - V.1.5.6. Prodotti di terapia con RNA antisenso e di terapia di interferenza dell'RNA**
- V.2. Master file dell'antigene del vaccino**
- V.3. Dossier multiceppo**
- V.4. Tecnologia della piattaforma vaccinale**
- V.5. Medicinali veterinari omeopatici autorizzati**

**▼ M1**

## 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.

**▼ M2**

- I.1.6. Gli studi farmacologici e tossicologici, gli studi di residui e gli studi preclinici di sicurezza devono essere effettuati conformemente alle disposizioni relative alla buona pratica di laboratorio (BPL) di cui alle direttive 2004/10/CE <sup>(1)</sup> e 2004/9/CE <sup>(2)</sup> del Parlamento europeo e del Consiglio.

**▼ M1**

- 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.

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> 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).

**▼ M1****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.

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 rinvii 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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1****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;

**▼ M2**

- b) una dichiarazione di conformità alla BPL per gli studi preclinici di sicurezza, 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.

**▼ M1**

- (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;

**▼ M2**

- b) una dichiarazione di conformità alla BPL per gli studi preclinici di sicurezza, 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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

- (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)***

**▼ M1****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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1****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.

▼ **M1**

- (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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

- (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<sup>(3)</sup>, 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<sup>(4)</sup>.
- (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.

<sup>(3)</sup> 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).

<sup>(4)</sup> 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).

**▼ M1****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.
- (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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

- (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.

▼ **M1**

- (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 <sup>(5)</sup> 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;
  - 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;

<sup>(5)</sup> 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).

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

- (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).

**▼ M1****(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.3A4. 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 antiprotosoari) 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.

**▼ M1**

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:

▼ **M1**

- 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<sup>(6)</sup> (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;

<sup>(6)</sup> 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).

**▼ M1**

- 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.
- (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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1****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;

**▼ M1**

- 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 imprevisti 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;

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1**

- 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;

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1****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:
  - a) le varie fasi della fabbricazione, compresa la produzione della sostanza attiva e la descrizione delle fasi di purificazione;

**▼ M1**

- b) 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;
  - c) 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;
  - d) un elenco di tutte le sostanze utilizzate nelle varie fasi, comprese quelle che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;
  - e) i dettagli della miscelazione, con i dati quantitativi di tutte le sostanze utilizzate, compreso un esempio per un lotto di fabbricazione rappresentativo;
  - f) l'elenco dei controlli in corso di fabbricazione, compresi la fase di fabbricazione in cui vengono effettuati e i criteri di accettazione;
  - g) 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 qualitative 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

**▼ M1**

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.

**▼ M1****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 semenze, comprese le semenze 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 semenze 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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

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.

**▼ M1**

## (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.

**▼ M1**

- (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;

**▼ M1**

- 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:
- 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;
  - 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.

**▼ M1**

- (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 omessi, ove giustificato.

**IIIa.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 impurezza;
- j) composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze;
- k) descrizione delle proprietà fisiche;
- l) solubilità in acqua e solventi organici espressa in g/l, con indicazione della temperatura;
- m) rifrazione della luce, rotazione ottica ecc.;
- n) 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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

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.

**▼ M1****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 anti-protozoari); 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;

▼ **M1**

- 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.

**▼ M1**

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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

- (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;

**▼ M1**

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 imprevisti 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;

▼ **M1**

- 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.

▼ **M1**

- (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;

▼ **M1**

- 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;

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

- (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;

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

## (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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M2**

- (2) Gli studi preclinici di sicurezza devono essere effettuati conformemente ai requisiti della 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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

- (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.

**▼ M1**

## (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.

**▼ M1**

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.

**▼ M1**

- (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 neurotropismo).

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;

▼ **M1**

- 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.

▼ **M1**

- (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.

▼ **M1**

- 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 cellulomediata/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;

▼ **M2**

▼ **M1**

- 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.

**▼ M1**

- (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;

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

- 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:
- a) 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;
  - b) 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;
  - c) il grado di interesse scientifico per l'uso delle sostanze attive (in base alla letteratura scientifica pubblicata);
  - d) 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.

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1**

- 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:
- a) medicinali veterinari diversi da quelli biologici;
  - b) medicinali veterinari biologici diversi da quelli immunologici;
  - c) 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.

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1**

- 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.

**▼ M1**

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.1.5.13. 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;

**▼ M1**

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;

**▼ M1**

- 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 semenze 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 semenze 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.

**▼ M1**

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:

- a) si deve determinare la distribuzione dimensionale delle particelle;
- b) 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:

- a) 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.

▼ **M1**

- 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 antisenso e di terapia di interferenza dell'RNA**

- V.1.5.6.1. I prodotti di terapia antisenso e di terapia di interferenza possono essere generati per sintesi o mediante tecniche ricombinanti.
- V.1.5.6.2. L'RNA antisenso 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 antisenso 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 antisenso, devono essere esaminati i possibili effetti dannosi dovuti al legame *on-target* o *off-target* nonché i possibili effetti dannosi non antisenso 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 antisenso e di terapia di interferenza dell'RNA destinati alla terapia genica si deve tener conto dei requisiti per i medicinali veterinari di terapia genica.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

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.

**▼ M1****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.

**▼ M1**

## 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.

**▼ M1****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 <sup>(7)</sup>.

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.

<sup>(7)</sup> 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).»

*ALLEGATO III***ELENCO DEGLI OBBLIGHI DI CUI ALL'ARTICOLO 136,  
PARAGRAFO 1**

- 1) L'obbligo, per il richiedente, di fornire informazioni e una documentazione esatte ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 4;
- 2) l'obbligo di fornire, in una domanda presentata ai sensi dell'articolo 62, i dati di cui al paragrafo 2, lettera b), di detto articolo;
- 3) l'obbligo di rispettare le condizioni di cui agli articoli 23 e 25;
- 4) l'obbligo di rispettare le condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di cui all'articolo 36, paragrafo 1;
- 5) l'obbligo di introdurre nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio tutte le variazioni necessarie per tener conto del progresso tecnico e scientifico e perché il medicinale veterinario possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 3;
- 6) l'obbligo di mantenere aggiornati il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e l'etichettatura in linea con le conoscenze scientifiche più recenti, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 4;
- 7) l'obbligo di registrare nella banca dati dei medicinali le date di immissione in commercio dei suoi medicinali veterinari autorizzati nonché informazioni sulla disponibilità di ciascun medicinale veterinario in ciascuno Stato membro interessato e, se del caso, le date di eventuali sospensioni o revoche delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, nonché i dati relativi al volume delle vendite del medicinale, come previsto, rispettivamente, dall'articolo 58, paragrafi 6 e 11;
- 8) l'obbligo di presentare, entro il termine fissato, su richiesta di un'autorità competente o dell'Agenzia, dati che dimostrino che il rapporto beneficio/rischio rimane favorevole, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 9;
- 9) l'obbligo di comunicare ogni nuovo dato che possa implicare una variazione nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di notificare divieti o restrizioni imposti dalle autorità competenti dei paesi nei quali il medicinale veterinario è immesso in commercio o informazioni che possano influenzare la valutazione dei rischi e dei benefici del medicinale, come previsto dall'articolo 58, paragrafo 10;
- 10) l'obbligo di immettere in commercio il medicinale veterinario rispettando il contenuto del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo quali figurano nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 11) l'obbligo di registrare e segnalare sospetti eventi avversi per i loro medicinali veterinari ai sensi dell'articolo 76, paragrafo 2;
- 12) l'obbligo di raccogliere dati specifici di farmacovigilanza supplementari ai dati di cui all'articolo 73, paragrafo 2, e di effettuare studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 76, paragrafo 3;
- 13) l'obbligo di garantire che le informazioni relative a questioni di farmacovigilanza siano presentate al pubblico in maniera obiettiva e non fuorviante e di notificarle all'Agenzia, come previsto dall'articolo 77, paragrafo 11;
- 14) l'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza che consenta di assolvere i relativi compiti, in particolare la gestione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza ai sensi dell'articolo 77;

**▼B**

- 15) l'obbligo di presentare, su richiesta dell'Agenzia, una copia del/i fascicolo/i di riferimento del sistema di farmacovigilanza, come previsto dall'articolo 79, paragrafo 6;
- 16) l'obbligo di effettuare il processo di gestione dei segnali e di registrare i risultati e gli esiti di tale processo ai sensi dell'articolo 81, paragrafi 1 e 2;
- 17) l'obbligo di fornire all'Agenzia tutte le informazioni disponibili relative al deferimento nell'interesse dell'Unione di cui all'articolo 82, paragrafo 3.



## ALLEGATO IV

## TAVOLA DI CONCORDANZA

Direttiva 2001/82/CE	Presente regolamento
<i>Articolo 1</i>	<i>Articolo 4</i>
Articolo 2, paragrafo 1	Articolo 2, paragrafo 1
Articolo 2, paragrafo 2	<i>Articolo 3</i>
Articolo 2, paragrafo 3	Articolo 2, paragrafi 2, 3 e 4
<i>Articolo 3</i>	Articolo 2, paragrafo 4
Articolo 4, paragrafo 2	Articolo 5, paragrafo 6
<i>Articolo 5</i>	<i>Articolo 5</i>
Articolo 5, paragrafo 1 seconda frase	Articolo 38, paragrafo 3
Articolo 5, paragrafo 2	Articolo 58, paragrafo 1
Articolo 6, paragrafi 1 e 2	Articolo 8, paragrafo 3
Articolo 6, paragrafo 3	Articolo 8, paragrafo 4
<i>Articolo 7</i>	<i>Articolo 116</i>
<i>Articolo 8</i>	<i>Articolo 116</i>
Articolo 8 terza frase	
Articolo 9	<i>Articolo 9</i>
<i>Articolo 10</i>	<i>Articolo 112</i>
<i>Articolo 11</i>	Articoli 113, 114 e 115
Articolo 12	<i>Articolo 8</i>
Articolo 13, paragrafo 1	<i>Articolo 18</i>
Articolo 13, paragrafo 2	Articolo 4, paragrafi 8 e 9
Articolo 13, paragrafo 3 e 4	<i>Articolo 19</i>
Articolo 13, paragrafo 5	Articoli 38, 39 e 40
Articolo 13, paragrafo 6	<i>Articolo 41</i>
<i>Articolo 13 bis</i>	<i>Articolo 22</i>
<i>Articolo 13 ter</i>	<i>Articolo 20</i>
<i>Articolo 13 quater</i>	<i>Articolo 21</i>
<i>Articolo 14</i>	<i>Articolo 35</i>
<i>Articolo 16</i>	<i>Articolo 85</i>
<i>Articolo 17</i>	<i>Articolo 86</i>
<i>Articolo 18</i>	<i>Articolo 87</i>
<i>Articolo 19</i>	<i>Articolo 85</i>
<i>Articolo 20</i>	<i>Articolo 85</i>
Articolo 21, paragrafo 1	Articolo 46, paragrafo 1
Articolo 21, paragrafo 2	
<i>Articolo 22</i>	<i>Articolo 48</i>

▼B

Direttiva 2001/82/CE	Presente regolamento
<i>Articolo 23</i>	Articoli 28 e 29
<i>Articolo 24</i>	<i>Articolo 30</i>
Articolo 25	<i>Articolo 33</i>
Articolo 26, paragrafo 3	Articoli 25 e 26
<i>Articolo 27</i>	<i>Articolo 58</i>
<i>Articolo 27 bis</i>	Articolo 58, paragrafo 6
<i>Articolo 27 ter</i>	<i>Articolo 60</i>
<i>Articolo 28</i>	Articolo 5, paragrafo 2
Articolo 30	<i>Articolo 37</i>
<i>Articolo 31</i>	Articoli 142 e 143
<i>Articolo 32</i>	Articoli 49 e 52
<i>Articolo 33</i>	<i>Articolo 54</i>
<i>Articolo 35</i>	<i>Articolo 82</i>
Articolo 36	<i>Articolo 83</i>
<i>Articolo 37</i>	<i>Articolo 84</i>
<i>Articolo 38</i>	<i>Articolo 84</i>
<i>Articolo 39</i>	<i>Articolo 60</i>
<i>Articolo 40</i>	<i>Articolo 129</i>
<i>Articolo 44</i>	<i>Articolo 88</i>
<i>Articolo 45</i>	<i>Articolo 89</i>
<i>Articolo 46</i>	<i>Articolo 90</i>
<i>Articolo 47</i>	<i>Articolo 90</i>
<i>Articolo 48</i>	<i>Articolo 92</i>
<i>Articolo 49</i>	<i>Articolo 90</i>
<i>Articolo 50</i>	Articoli 93 e 96
<i>Articolo 50 bis</i>	<i>Articolo 95</i>
<i>Articolo 51</i>	<i>Articolo 89</i>
<i>Articolo 52</i>	<i>Articolo 97</i>
<i>Articolo 53</i>	<i>Articolo 97</i>
<i>Articolo 55</i>	<i>Articolo 97</i>
<i>Articolo 56</i>	<i>Articolo 97</i>
<i>Articolo 58</i>	Articoli 10 e 11
<i>Articolo 59</i>	<i>Articolo 12</i>
<i>Articolo 60</i>	Articolo 11, paragrafo 4
<i>Articolo 61</i>	<i>Articolo 14</i>
<i>Articolo 64</i>	<i>Articolo 16</i>
Articolo 65	Articoli 99 e 100
Articolo 66	<i>Articolo 103</i>

▼B

Direttiva 2001/82/CE	Presente regolamento
<i>Articolo 67</i>	Articolo 34
<i>Articolo 68</i>	<i>Articolo 103</i>
<i>Articolo 69</i>	<i>Articolo 108</i>
<i>Articolo 70</i>	<i>Articolo 111</i>
<i>Articolo 71</i>	<i>Articolo 110</i>
<i>Articolo 72</i>	<i>Articolo 73</i>
Articolo 73	Articoli 73 e 74
<i>Articolo 74</i>	<i>Articolo 78</i>
<i>Articolo 75</i>	<i>Articolo 77</i>
<i>Articolo 76</i>	<i>Articolo 79</i>
Articolo 78, paragrafo 2	<i>Articolo 130</i>
<i>Articolo 80</i>	<i>Articolo 123</i>
<i>Articolo 81</i>	<i>Articolo 127</i>
<i>Articolo 82</i>	<i>Articolo 128</i>
<i>Articolo 83</i>	Articoli 129 e 130
<i>Articolo 84</i>	<i>Articolo 134</i>
Articolo 85, paragrafi 1 e 2	<i>Articolo 133</i>
Articolo 85, paragrafo 3	Articoli 119 e 120
<i>Articolo 87</i>	Articolo 79, paragrafo 2
<i>Articolo 88</i>	<i>Articolo 146</i>
<i>Articolo 89</i>	<i>Articolo 145</i>
<i>Articolo 90</i>	<i>Articolo 137</i>
<i>Articolo 93</i>	<i>Articolo 98</i>
<i>Articolo 95</i>	Articolo 9, paragrafo 2
<i>Articolo 95 bis</i>	<i>Articolo 117</i>