



# Ministero della Salute

DIPARTIMENTO PER LA SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA, LA NUTRIZIONE E LA  
SICUREZZA DEGLI ALIMENTI  
DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEL FARMACO VETERINARIO  
UFFICIO IV

Spett.

AISA

Via Giovanni da Procida, 11  
20149 Milano

ASSALZOO

Via Lovanio, 6  
00198 Roma

ASSOGENERICI

Piazzale Ardigò, 30  
00142 Roma

**OGGETTO** Procedura semplificata per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari destinati a specie animali di cui all'art. 4 del decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193

Si trasmette, con preghiera di diffusione tra i propri associati, l'allegata nota relativa alla procedura elaborata dallo scrivente Ufficio riguardante le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari destinati alle specie animali di cui all'art. 4 del D.Lgs. 6 aprile 2006, n. 193.

IL DIRETTORE GENERALE

*Ugo Fi.*

*[Handwritten signature]*



# *Ministero della Salute*

DIPARTIMENTO PER LA SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, LA NUTRIZIONE E  
LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI  
DIREZIONE GENERALE DELLA SANITA' ANIMALE E DEL FARMACO  
VETERINARIO  
UFFICIO IV

## **PROCEDURA SEMPLIFICATA PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC) DI MEDICINALI VETERINARI DESTINATI A SPECIE ANIMALI DI CUI ALL'ART. 4 DEL D.Lgs 6 APRILE 2006, N. 193**

### **INTRODUZIONE**

Un animale da compagnia è un animale allevato e mantenuto per diletto. Gli animali da compagnia appartengono ad un ristretto numero di specie, gradite per il loro aspetto o per il comportamento. I cani e i gatti, e in generale i mammiferi insieme agli uccelli sono certamente gli animali da compagnia più diffusi. Più recentemente si è iniziato ad allevare pesci, rettili, anfibi o artropodi. L'articolo 4 del D.Lgs 193/2006 prevede talune deroghe per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali veterinari destinati esclusivamente ad essere utilizzati per i pesci d'acquario, gli uccelli da gabbia e da voliera, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario, i piccoli roditori, i furetti e i conigli da compagnia (specie identificate di seguito nel loro complesso come Nuove Specie d'Affezione, NSA) sempre che non siano destinati all'alimentazione umana, purchè detti medicinali non contengano sostanze la cui utilizzazione esiga un controllo veterinario e siano presi tutti i provvedimenti possibili per evitare l'uso non autorizzato di tali medicinali per altri animali.

Ai fine della presente procedura la definizione di NSA viene estesa anche alle:

- specie esotiche (specie alloctone, rare, allevate a scopo educativo, riproduttivo o estetico, incluse quelle mantenute nei parchi zoologici o da privati);
- specie selvatiche (specie che normalmente vivono in spazi non confinati, non allevate a scopo alimentare).

Nella grande maggioranza dei casi, quando non sono disponibili medicinali approvati per il trattamento delle patologie delle NSA, l'uso fuori etichetta rappresenta sicuramente l'opzione più utilizzata dai veterinari. Questa possibilità è anche prevista dall'articolo 10 del D.Lgs 193/2006 che permette, in via eccezionale e sotto la diretta responsabilità del veterinario, l'uso in deroga di farmaci veterinari o medicinali ad uso umano ove non esistano medicinali veterinari autorizzati per curare una determinata affezione di una specie animale (principio della cascata).

Tuttavia l'uso in deroga è da intendersi come misura eccezionale.

Il problema della disponibilità di medicinali veterinari per le NSA è quindi simile a quello che si è già posto per le c.d. specie minori per le quali sono state allestite specifiche linee guida che

definiscono i contenuti della documentazione scientifica necessaria per la dimostrazione della qualità, sicurezza ed efficacia (EMEA/CVMP/QWP/128710/2004; EMEA/CVMP/SWP/66781/2005; EMEA/CVMP/EWP/117899/2004) dei medicinali veterinari ad esse destinati.

Tuttavia, in considerazione dei delicati equilibri che regolano l'offerta di medicinali sulla base della valutazione costo/profitto, si ritiene che il rispetto pedissequo delle sopracitate linee guida costituisca un reale ostacolo all'incentivazione dello sviluppo di medicinali veterinari destinati alle NSA, che possono essere considerate "specie di nicchia".

Alla luce delle considerazioni sopraesposte, è quindi necessario definire una procedura di autorizzazione dei medicinali veterinari destinati specificamente alle NSA senza che siano compromessi i principi di tutela della sanità pubblica.

Data la varietà di specie (rettili, pesci, uccelli, mammiferi) e modalità di allevamento (acquari, terrari, specie non confinate, ecc), è estremamente difficile definire a priori dei requisiti del dossier (documentazione a supporto della registrazione) validi per tutte le condizioni. I criteri definiti in questo documento sono quindi generali. Caso per caso l'Autorità regolatoria provvederà, qualora lo ritenesse necessario, a fornire informazioni più dettagliate.

#### **Qualifica di Medicinale per NSA**

Un medicinale veterinario destinato esclusivamente alle NSA può ottenere la qualifica di medicinale per NSA. Le domande di AIC per un medicinale destinato alle NSA devono seguire la stessa procedura di validazione (check-in) e di valutazione della documentazione tecnica da parte del personale dell'Ufficio IV e dei componenti la Commissione Consultiva del farmaco veterinario di un medicinale veterinario destinato a specie non NSA.

E' esclusa per un medicinale veterinario destinato a specie animali NSA, la possibilità di estendere le proprie indicazioni terapeutiche a specie non NSA.

### **REQUISITI GENERALI DELLA DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE A FINI DELL'AIC PER MEDICINALI VETERINARI DESTINATI ALLE NSA**

#### **PARTE 1 – SOMMARIO DEL FASCICOLO**

- Dati amministrativi (Domanda di AIC in bollo – *Application form* – Autorizzazione dell'officina di produzione).
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglietto illustrativo, etichette conformi a quanto previsto dal D.Lgs. 193/2006.
- Relazione degli esperti (export report con allegato CV esperto) per le parti relative a:
  - Documentazione chimico-farmaceutica.
  - Documentazione farmaco-tossicologica.
  - Documentazione di efficacia clinica.
- Provvedimenti specifici ai fini della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (certificazione TSE).
- Tariffe conformi a quanto stabilito all'art. 110 del D.Lgs. 193/2006.
- CV della persona qualificata per la farmacovigilanza.
- Documentazione fornita anche su tecnologia CD-ROM del tipo – R in formato *Portable Document Format (Adobe Acrobat)*.

## Confezioni

Un medicinale veterinario destinato alle specie indicate NSA deve avere confezioni di volume idoneo a terapie di breve durata e per un ristretto numero di animali.

In particolare, per i medicinali veterinari destinati ad uccelli da gabbia e da voliera e ai piccioni viaggiatori, si applica quanto già deciso dall'Ufficio per prodotti analoghi già autorizzati per tali specie e precisamente, per le confezioni contenenti quantitativi inferiori a **50 ml o gr.** la vendita non è riservata esclusivamente alle farmacie e non è sottoposta all'obbligo di ricetta medico-veterinaria. Al contrario, per le confezioni contenenti quantitativi uguali o superiori a **50 ml o gr.** la vendita è effettuata solo dalle farmacie o dai grossisti autorizzati e con un regime di dispensazione di ricetta medico veterinaria ripetibile.

Per quanto riguarda le altre specie NSA, le confezioni richieste saranno valutate caso per caso, in funzione della quantità e concentrazione del principio attivo ivi contenuto, della posologia, delle modalità d'uso previste e del numero degli animali trattati.

Analogamente sarà effettuata una valutazione sul regime di dispensazione.

## PARTE 2 – DOCUMENTAZIONE CHIMICO-FARMACEUTICA

In generale sono richieste le seguenti informazioni:

II. A. Composizione quali-quantitativa dei componenti (principi attivi + eccipienti).

II. B. Descrizione del metodo di fabbricazione.

II. C Controllo del Principio attivo:

- In assenza di monografia di Farmacopea, dati sulle caratteristiche chimico-fisiche (solubilità, profilo delle impurezze e stabilità chimica) su base bibliografica; In assenza di dati bibliografici: *Drug Master File* o monografia interna.
  - Definizione delle specifiche dei principi attivi.
  - Certificato del/i produttori dei principi attivi
- Provvedimenti specifici ai fini della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale conformemente a quanto stabilito dal DM 26 giugno 2000 e della circolare 26 marzo 2001, n.3.

II. E. Controllo del prodotto finito:

- Dosaggio del principio attivo secondo metodo validato. Profilo delle eventuali impurezze dovute al processo di produzione e dosaggio delle sostanze correlate. Il controllo deve essere effettuato su lotti rappresentativi;
- Definizione delle specifiche di rilascio del prodotto finito.

II. F. Stabilità

- Prove di stabilità sul prodotto finito in accordo con le linee guida europee.

Nel caso di un medicinale contenente un principio attivo di nuovo utilizzo per le specie di destinazione NSA, il dossier di autorizzazione deve contenere almeno le seguenti informazioni:

II. A. Composizione quali-quantitativa dei componenti

II. B. Descrizione del metodo di fabbricazione

II. C Controllo del Principio attivo:

- Drug Master File o Monografia in house con dati sulle caratteristiche chimico-fisiche (solubilità, profilo di impurezze e stabilità chimica);
- Definizione delle specifiche di accettabilità del principio attivo;
- Certificato API del/i produttori. (vedi sopra)

## II. E. Controllo del prodotto finito:

- Dosaggio del principio attivo secondo metodo validato. Profilo delle eventuali impurezze dovute al processo di produzione. Dosaggio delle sostanze correlate. Il controllo deve essere effettuato su lotti rappresentativi;
- Definizione delle specifiche di accettabilità del lotto del prodotto finito. (Vedi sopra)

## II. F. Stabilità

- Prove di stabilità sul prodotto finito in accordo con le linee guida europee.
- Prove di stabilità in uso e fotostabilità nel caso di principi attivi fotosensibili.

L'elenco dei requisiti sopra riportati non può essere considerato esaustivo in quanto le linee guida per la semplificazione del dossier non possono tenere conto della molteplicità dei casi che si possono presentare.

L'Autorità regolatoria valuterà, caso per caso, la necessità di documentazione supplementare.

## **OFFICINA DI PRODUZIONE**

Le officine di produzione presenti sul territorio nazionale che non operano secondo i requisiti previsti dalle "norme di buona fabbricazione" (NBF), così come stabilito dal decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193 dovranno adeguarsi a quanto stabilito dalle sopracitate norme entro 3 anni dalla data di approvazione della presente procedura.

I titolari delle officine di produzione di medicinali per NSA dovranno far pervenire all'Autorità regolatoria una apposita dichiarazione di intenti.

Il decreto legislativo 193/06 prevede che l'Autorità regolatoria accerti l'idoneità alla produzione, attraverso ispezioni periodiche triennali. Le ispezioni effettuate, entro i primi tre anni dalla data di approvazione della presente linea guida, saranno mirate ad accertare che la produzione ed i controlli dei medicinali vengano effettuati in modo da soddisfare gli standard di qualità minimi evidenziati nella presente linea guida. A seguito di tali ispezioni il Ministero procederà al rilascio di specifiche autorizzazioni alla produzione, omettendo però il rilascio di certificati NBF. Trascorso il periodo di tre anni le aziende saranno soggette all'adeguamento pedissequo alle NBF ed il Ministero procederà ad apposite ispezioni allo scopo di procedere al rilascio dei relativi certificati NBF.

Di seguito vengono indicati gli standard di qualità minimi ai quali le ditte dovranno uniformarsi (e per i quali si fa riferimento ai singoli capitoli delle linee guida sulle norme di buona fabbricazione).

### **Gestione della qualità**

Procedure operative standard e istruzioni di lavoro sviluppate per assicurare la corretta gestione e la riproducibilità dei processi, incluse le procedure inerenti l'addestramento del personale (se non disponibili indicare un termine per il loro sviluppo).

### **Personale**

Il titolare dall'autorizzazione alla fabbricazione deve disporre in modo continuativo e permanente di almeno una persona qualificata che deve essere in possesso di un diploma o altro titolo riconosciuto equivalente che attesti un ciclo di formazione universitaria della durata minima di quattro anni in una delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, chimica industriale o scienze biologiche con relativa abilitazione all'esercizio della professione.

Presenza di personale idoneo a svolgere le funzioni di responsabile della produzione e responsabile del controllo di qualità ("personale chiave"). Presentazione dei relativi CV e indicazione dei ruoli e responsabilità.

Presentazione di un organigramma completo.

### **Locali ed attrezzature**

Presentazione di una descrizione dei locali utilizzati nel processo produttivo con particolare riferimento alle finiture.

Se i locali non posseggono le caratteristiche di qualità previste dalle relative sezioni delle NBF, indicazione di un piano di rientro per l'adeguamento alle NBF.

Presentazione di un piano per l'acquisizione di macchinari che abbiano le caratteristiche previste dalle NBF ovvero dimostrazione che la situazione esistente sia già a norma.

### **Documentazione**

Programma di allestimento di documentazione "controllata" (vedi sezione relativa alla gestione della qualità).

Programma di allestimento di documentazione che descriva "passo passo" tutte le operazioni effettuate durante il processo di produzione (rendiconti di lavorazione).

Presenza di documentazione che attesti il rilascio del lotto (dopo opportuno controllo da parte della persona qualificata).

### **Produzione**

Procedure applicate per garantire una accettabile riproducibilità dei processi di produzione (convalida di processo). Se non disponibili, presentare una dichiarazione di intenti per l'effettuazione di convalide concomitanti (da effettuarsi sulle prime tre prossime produzioni di ciascuna forma farmaceutica).

Procedure applicate per garantire un accettabile livello di pulizia ed igiene (sia per le apparecchiature che per i locali) e mirate ad evitare fenomeni di contaminazione crociata (se non disponibili indicare un termine per il loro sviluppo). Validazione di tali procedure o impegno a compiere tali validazioni in concomitanza con le prime produzioni effettuate.

### **Controllo qualità**

Disponibilità di un laboratorio idoneo ad effettuare tutti i controlli previsti per il medicinale.

Disponibilità di metodi analitici validati.

Disponibilità di personale idoneo ad effettuare le analisi di laboratorio previste per il controllo di qualità dei medicinali in oggetto.

### **Produzione conto terzi**

Disponibilità di contratti e capitolati tecnici che regolino l'attività di produzione conto terzi.

### **Reclami e ritiro dei prodotti**

Disponibilità di una o più procedure relative alle attività di gestione dei reclami o alla gestione del ritiro dei lotti in caso di segnalazioni per difetti di qualità (se non disponibili indicare un termine per il loro sviluppo). Designazione di un responsabile per tali procedure.

### **Auto ispezioni**

Disponibilità di procedure che prevedano delle autoispezioni periodiche (se non disponibili indicare un termine per il loro sviluppo).

Le Ditte titolari che intendano richiedere l'AIC con procedura semplificata per le specie NSA, in questo periodo transitorio, in attesa della certificazione, devono inviare una relazione approfondita che illustri le misure poste in atto per uniformarsi a quanto sopra e descriva nel dettaglio il sito di produzione (planimetrie dei locali, elenco attrezzature, ecc)

### PARTE 3 – DOCUMENTAZIONE SULLA SICUREZZA

Le informazioni relative alla sicurezza (farmacologia e tossicologia) per un medicinale veterinario destinato a NSA sono ridotte e gli studi su animali da laboratorio possono essere sostituiti da quelli sulla specie bersaglio presentati nella parte IV della documentazione o da informazioni ottenute dalla letteratura.

Deve invece essere presente una valutazione del rischio per l'utilizzatore ed una proposta di gestione del rischio.

In generale sono richieste le seguenti informazioni:

Farmacodinamica	Rinvio alla parte IV del dossier tramite un riassunto degli effetti farmacodinamici osservati
Farmacocinetica	Rinvio alla parte IV del dossier tramite un riassunto dei dati di Assorbimento – Distribuzione – Metabolismo – Escrezione (ADME)
Tossicità	Riassunto dei principali effetti di tossicità rilevati da letteratura nonché dati che caratterizzano il profilo tossicologico in relazione alla via di somministrazione
Tollerabilità nella specie target	Rinvio alla parte IV del dossier
Valutazione della sicurezza per l'utilizzatore	Valutazione del rischio e formulazione di proposta di gestione del rischio (EMEA/CVMP/543/03-FINAL)
Ecotossicità	Valutazione della Fase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL)

Si evidenzia che, la relazione di valutazione (Summary report) pubblicata dall'Agenzia a seguito dell'esame di una domanda di determinazione dei limiti massimi di residui a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 può essere utilizzata come letteratura scientifica, in particolare per i risultati delle prove d'innocuità, limitatamente alle domande di AIC presentate con procedura bibliografica, come riportato all'art. 14 del D.Lgs. 193/2006.

### PARTE 4 – DOCUMENTAZIONE SULLA TOLLERABILITA' ED EFFICACIA CLINICA

L'efficacia e la sicurezza del prodotto nella specie bersaglio devono essere dimostrate. Il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o sperimentazioni cliniche, se può dimostrare che le sostanze presenti nel medicinale veterinario sono di impiego ben consolidato nella Comunità Europea e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza nelle specie di destinazione.

La necessità di effettuare studi specifici sarà valutata caso per caso in relazione alle informazioni disponibili.

In generale sono richieste le seguenti informazioni:

Farmacodinamica	Dati che caratterizzano il meccanismo d'azione degli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste.
Farmacocinetica	Dati che caratterizzano il profilo cinetico in relazione alla via di somministrazione.
Efficacia	Dati appropriati a definire l'efficacia del medicinale nella sua formulazione finale per tutte le indicazioni proposte nella specie bersaglio. Giustificazione del regime di trattamento proposto (dose e durata della terapia)
Tollerabilità nella specie target	Dati appropriati a definire la dose tollerata del medicinale nella specie bersaglio.
Resistenza	In caso di medicinali utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive, occorre fornire dati relativi alla comparsa di organismi resistenti.