

II

(Atti per i quali la pubblicazione non è una condizione di applicabilità)

COMMISSIONE

DIRETTIVA 92/18/CEE DELLA COMMISSIONE

del 20 marzo 1992

che modifica l'allegato della direttiva 81/852/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea,

vista la direttiva 81/852/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari⁽¹⁾, modificata dalla direttiva 87/20/CEE⁽²⁾,

vista la direttiva 90/677/CEE del Consiglio, del 13 dicembre 1990, che estende il campo di applicazione della direttiva 81/851/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari e che stabilisce disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica⁽³⁾, in particolare l'articolo 5,

considerando che, in seguito all'adozione della direttiva 90/677/CEE, occorre modificare l'allegato della direttiva 81/852/CEE al fine di fissare requisiti specifici per la sperimentazione dei medicinali veterinari ad azione immunologica;

considerando che occorre anche adeguare al progresso tecnico i requisiti attualmente fissati nell'allegato della direttiva 81/852/CEE;

considerando che le disposizioni della presente direttiva sono conformi al parere del Comitato per l'adeguamento al

progresso tecnico delle direttive volte ad eliminare gli ostacoli tecnici agli scambi nel settore dei medicinali veterinari, istituito all'articolo 2 ter della direttiva 81/852/CEE,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

Il testo dell'allegato della direttiva 81/852/CEE è costituito dal testo dell'allegato della presente direttiva.

Articolo 2

1. Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative per conformarsi alla presente direttiva entro il 1° aprile 1993. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

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

Articolo 3

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 20 marzo 1992.

Per la Commissione

Martin BANGEMANN

Vicepresidente

⁽¹⁾ GU n. L 317 del 6. 11. 1981, pag. 16.

⁽²⁾ GU n. L 15 del 17. 1. 1987, pag. 34.

⁽³⁾ GU n. L 373 del 31. 12. 1990, pag. 26.

ALLEGATO

INTRODUZIONE

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in virtù dell'articolo 5 della direttiva 81/851/CEE del Consiglio ⁽¹⁾ devono essere presentati in conformità delle disposizioni del presente allegato, secondo i criteri orientativi esposti nell'«Avviso ai richiedenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari negli Stati membri della Comunità europea», pubblicato dalla Commissione nella raccolta *La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea*, volume V: *Medicinali per uso veterinario*.

Nella preparazione del fascicolo di domanda, i richiedenti devono tener conto degli orientamenti stabiliti dalla Comunità in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso veterinario e pubblicati dalla Commissione nella raccolta *La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea*.

La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione della specialità in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale farmaco. Inoltre, dopo il rilascio dell'autoriz-

zazione d'immissione sul mercato, è necessario presentare immediatamente alle autorità competenti tutte le informazioni che non erano contenute nella domanda iniziale, riguardanti la valutazione del rapporto rischio/benefici.

Gli Stati membri si adoperano affinché tutte le prove sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito dalla direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici ⁽²⁾.

Le disposizioni della sezione I del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica (ossia da quelli impiegati per provocare un'immunità attiva o passiva o per diagnosticare lo stato immunitario).

Le disposizioni della sezione II del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari ad azione immunologica, ossia ai farmaci impiegati per provocare un'immunità attiva o passiva o per diagnosticare lo stato immunitario.

TITOLO I

REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

PARTE 1

SOMMARIO DEL FASCICOLO

A. DATI AMMINISTRATIVI

Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante la denominazione del medicinale, la denominazione dei principi attivi, la concentrazione, la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito, fabbricante (fabbricanti) del principio attivo (dei principi attivi)], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

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

Ai dati amministrativi deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale, ai sensi dell'articolo 24 della direttiva 81/851/CEE, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i sommari delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto

dell'articolo 5 bis della direttiva 81/851/CEE, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. SOMMARIO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il richiedente propone un sommario delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 5 bis della direttiva 81/851/CEE.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o facsimili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, ove questo sia previsto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità dell'articolo 7 della direttiva 81/851/CEE, le relazioni degli esperti riguarderanno la documentazione analitica, la documentazione tossicofarmacologica compresa l'analisi dei residui e la documentazione clinica.

La relazione dell'esperto deve consistere in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

⁽¹⁾ GU n. L 317 del 6. 11. 1981, pag. 1.

⁽²⁾ GU n. L 358 del 18. 12. 1986, pag. 1.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve profilo contenente tutti i dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il profilo devono inoltre contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della propria formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

PARTE 2

PROVE ANALITICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.

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

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 3 della direttiva 81/851/CEE, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Composizione qualitativa

Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale s'intende la designazione o la descrizione:

- del principio o dei principi attivi;
- del costituente o dei costituenti dell'eccepiante, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.;
- dei costituenti del rivestimento del medicinale, destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali, come capsule, capsule gelatinose, ecc.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme al prodotto.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 5, secondo capoverso, punto 3 della direttiva 81/851/CEE:

- per i prodotti elencati nella *Farmacopea europea* o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;
- per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (1).

3. Composizione quantitativa

3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» dei principi attivi della specialità si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni principio attivo il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima. Laddove invece non è stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività delle sostanze.

Ove possibile, l'attività biologica va espressa in unità di peso o di volume.

Tali indicazioni vanno integrate:

- per i preparati iniettabili, con il peso o le unità di attività biologica di ogni principio attivo contenuto nel recipiente unitario, tenuto conto del volume da utilizzare, se del caso dopo ricostituzione;
- per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni principio attivo contenuto nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato;
- per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascun principio attivo per unità di misura.

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

(1) GU n. L 11 del 14. 1. 1978, pag. 18.

3.3. Nel caso di medicinali contenenti un principio attivo che forma oggetto di prima domanda di autorizzazione di immissione sul mercato in uno Stato membro, la quantità di un principio attivo formato da un sale o da un idrato deve essere sempre espressa in peso del principio attivo presente nella molecola. Tutti i medicinali successivamente autorizzati negli Stati membri devono contenere la medesima indicazione quantitativa per lo stesso principio attivo.

4. Sviluppo dei medicinali

Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente e per quanto riguarda la funzione prevista per gli eccipienti nel prodotto finito. Tale spiegazione va corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI PREPARAZIONE

La «descrizione del metodo di preparazione», da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 4 della direttiva 81/851/CEE, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti;
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;
- la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore;
- l'indicazione degli stadi della fabbricazione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di svolgere prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito;
- studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto;
- nel caso di prodotti sterili, il processo di sterilizzazione e/o le procedure aseptiche utilizzate.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

1. Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti della specialità nonché, se necessario, il recipiente, quali sono menzionati al paragrafo A, punto 1.

Nel caso di:

- un principio attivo che non è descritto nella *Farmacopea europea* né nella farmacopea di uno Stato membro, oppure

- un principio attivo descritto nella *Farmacopea europea* o nella farmacopea di uno Stato membro fabbricato con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato,

fabbricato da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida siano sottoposti direttamente dal fabbricante del principio attivo alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 9 e 10 della direttiva 81/851/CEE comprendono i risultati delle prove, incluse le prove sui lotti, in particolare per i principi attivi, in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1.1. Materie prime iscritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della *Farmacopea europea* è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.

Per gli altri prodotti, ogni Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della *Farmacopea europea* o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 9 della direttiva 81/851/CEE. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Tuttavia, qualora una materia prima iscritta nella *Farmacopea europea* o nella farmacopea di uno degli Stati membri sia stata preparata con un metodo che può lasciare impurità non controllate nella monografia di detta farmacopea, queste impurità devono essere segnalate con l'indicazione del limite massimo ammissibile e deve essere descritto un metodo adeguato di ricerca.

Le sostanze coloranti debbono soddisfare i requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE.

Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano le esigenze di qualità di tale farmacopea.

Qualora la specificazione di una monografia della *Farmacopea europea* o della farmacopea nazionale di uno Stato membro sia

insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal responsabile dell'immissione sul mercato.

Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il responsabile dell'immissione sul mercato della specialità deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella *Farmacopea europea* né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione.

1.2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono formare oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti:

- a) la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati al paragrafo A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
- b) la definizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per la *Farmacopea europea* deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata di un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venire descritti soltanto riferendosi al loro metodo di preparazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti;
- c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, e in prove che devono essere effettuate usualmente;
- d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione del complesso delle impurità prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità della specialità o perturbare i risultati analitici;
- e) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principi costituenti dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio;
- f) qualora vengano utilizzate sostanze di origine animale o umana, vanno descritti i metodi utilizzati per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni;
- g) devono essere indicate le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo massimo di conservazione prima di procedere ad una nuova analisi.

1.3. Caratteri fisico-chimici in grado di modificare la biodisponibilità

Le seguenti informazioni, riguardanti principi attivi iscritti o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale dei principi attivi, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:

- forma cristallina e coefficienti di solubilità,
- dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione,
- stato di solvatazione,
- coefficiente di separazione olio/acqua ⁽¹⁾.

I primi tre dati non riguardano le sostanze usate esclusivamente in soluzione.

2. Qualora nella produzione dei medicinali veterinari intervengano materiali sorgente quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o umana, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costruzioni cellulari biotecnologiche, l'origine e l'anamnesi delle materie prime è descritta e documentata.

La descrizione delle materie prime comprende il metodo di fabbricazione, i procedimenti di purificazione/inattivazione con la relativa convalida e tutti i metodi di controllo in fase di fabbricazione destinati a garantire la qualità, la sicurezza e la corrispondenza tra lotti del prodotto finito.

- 2.1. In caso di utilizzazione di banche di cellule occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.
- 2.2. E necessario effettuare delle prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi per materie prime quali semente, banche di cellule, siero e altre materie di origine biologica e, se possibile, i materiali sorgente dai quali sono stati derivati.

Se la presenza accidentale di agenti potenzialmente patogeni è inevitabile, le materie prime possono essere utilizzate soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. L'eliminazione va convalidata.

D. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE

Le informazioni e documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 9 e 10 della direttiva 81/851/CEE comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare la costanza delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità della specialità alla formula quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutti i principi attivi (o dei costituenti dell'eccipiente che debbono possedere gli stessi requisiti fissati per i principi attivi).

Ciò vale anche nel caso in cui i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto se il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di preparazione.

⁽¹⁾ Le autorità competenti possono richiedere anche i valori del pK e del pH, se li ritengono indispensabili.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

1. Ai fini del controllo del prodotto finito, la partita di un medicinale finito è l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e che sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.

La domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni partita di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 9 e 10 della direttiva 81/851/CEE comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito al momento del rilascio. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

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

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

1.1. Caratteri generali del prodotto finito

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito. Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le norme ed i limiti di tolleranza.

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

Le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro sulla velocità di liberazione e di dissoluzione del principio attivo o dei principi attivi; queste analisi sono effettuate anche nel caso di somministrazione per altra via, se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengono necessario.

1.2. Identificazione e dosaggio del principio attivo o dei principi attivi

L'identificazione e il dosaggio del principio attivo o dei principi attivi devono essere eseguiti su un campione rappresentativo

della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Salvo debita giustificazione, gli scarti massimi tollerabili in tenore di principio attivo nel prodotto finito non possono superare il $\pm 5\%$ al momento della fabbricazione.

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

In alcuni casi eccezionali riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di far verificare la conformità alla formula delle specialità poste in commercio.

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

Qualora dalle indicazioni fornite al paragrafo B risulti un notevole eccesso di dosaggio del principio attivo per la fabbricazione della specialità, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, all'occorrenza, l'analisi chimica ovvero tossicofarmacologica dell'altezzazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

1.3. Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente

Nella misura in cui ciò sia necessario, i costituenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano compresi nell'elenco allegato alla direttiva 78/25/CEE.

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro costituente dell'eccipiente in grado di agire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; è obbligatoria una prova limite superiore e inferiore per l'eccipiente qualora quest'ultimo sia suscettibile di agire sulla biodisponibilità di una sostanza attiva, a meno che la biodisponibilità non sia garantita da altre prove appropriate.

1.4. *Prove di innocuità*

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione per l'immissione sul mercato, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità relativi a sterilità, endotossine batteriche, pirogenicità e tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati sistematicamente per verificare la qualità del prodotto.

F. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 6 e 9 della direttiva 81/851/CEE devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le ricerche che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche proposte per la scadenza della validità.

Nel caso delle premiscele per alimenti medicamentosi, occorre anche fornire, se necessario, indicazioni sul periodo di validità degli alimenti medicamentosi ottenuti da tali premiscele, conformemente alle prescrizioni per l'uso.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i relativi dati di stabilità.

In caso di flaconi multidosi è necessario fornire dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del flacone in seguito al prelievo della prima dose.

Allorché un prodotto finito può dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli e di fornire i metodi di caratterizzazione e di prova.

Le conclusioni devono comprendere i risultati dell'analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche del prodotto finito alla scadenza della durata di validità, ferme restando le condizioni di conservazione raccomandate.

Occorre specificare il livello massimo accettabile per i prodotti di degradazione alla scadenza del periodo di validità.

È necessario presentare uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione e specialmente quando si tratta di preparati da iniettare o di aerosol ad uso interno.

PARTE 3

PROVE DI INNOCUITÀ E STUDIO DEI RESIDUI

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 10 della direttiva 81/851/CEE devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nelle direttive 87/18/CEE ⁽¹⁾ e 88/320/CEE ⁽²⁾ del Consiglio.

A. Prove di innocuità

CAPITOLO I

ESECUZIONE DELLE PROVE

1. Introduzione

Le prove di innocuità devono mettere in evidenza:

- 1) la potenziale tossicità del medicinale e tutti gli effetti dannosi o indesiderabili che possono verificarsi alle condizioni di impiego previste per gli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;
- 2) gli eventuali effetti dannosi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario presenti nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari;
- 3) gli eventuali pericoli che l'esposizione al medicinale comporta per l'uomo, per esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;
- 4) i potenziali pericoli che l'impiego del medicinale comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili ed idonei ad essere generalizzati. A tale scopo, sempre che ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici tanto nell'elaborazione dei metodi sperimentali, quanto nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario che al clinico vengano fornite informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

Nel caso in cui i residui sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, è necessario analizzare questi ultimi.

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come un principio attivo.

2. Farmacologia

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per capire i processi attraverso i quali il medicinale produce il suo effetto terapeutico; da questo punto di vista tali studi dovrebbero essere trattati nella parte 4.

Essi servono però anche a capire i fenomeni tossicologici. Inoltre, se un medicinale produce effetti farmacologici in assenza di effetti tossici o a dosi inferiori a quelle richieste per

⁽¹⁾ GU n. L 15 del 17. 1. 1987, pag. 29.

⁽²⁾ GU n. L 145 dell'11. 6. 1988, pag. 35.

provocare la tossicità, tali effetti farmacologici devono essere presi in considerazione nella valutazione dell'innocuità del prodotto.

Pertanto, la documentazione sulla sicurezza deve essere sempre preceduta dai dati relativi alle prove farmacologiche eseguite su animali da laboratorio e dalle informazioni riguardanti le prove cliniche sull'animale di destinazione.

3. Tossicità

3.1. Tossicità per somministrazione unica

Le prove di tossicità per somministrazione unica servono a conoscere:

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

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

Tali prove normalmente devono essere eseguite su due o più specie di mammiferi, una delle quali può essere sostituita, all'occorrenza, da una delle specie animali a cui è destinato il medicinale. In genere devono essere usate almeno due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per le specie di destinazione. Qualora sia prevista un'esposizione sostanziale dell'utilizzatore al medicinale, per esempio tramite inalazione o contatto dermico, è necessario studiare le vie di esposizione.

Al fine di ridurre il numero e le sofferenze degli animali trattati si sviluppano continuamente nuove norme per questo tipo di prove; saranno pertanto accettati gli studi svolti in conformità di tali nuove procedure, a condizione che siano adeguatamente convalidate, nonché gli studi svolti secondo orientamenti stabiliti e riconosciuti a livello internazionale.

3.2. Tossicità per somministrazioni ripetute

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

Nel caso di sostanze o medicinali da somministrare esclusivamente ad animali che non servono a produrre alimenti destinati all'uomo, è generalmente sufficiente condurre una prova di questo tipo su una sola specie di animali da laboratorio, prova che può essere sostituita da uno studio sugli animali ai quali verrà somministrato il medicinale. La frequenza e la via d'introduzione nonché la durata della prova dovrebbero essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, le sperimentazioni devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di cui una non roditrice. Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa il metabolismo del prodotto negli animali e nell'uomo. La sostanza in esame va somministrata per via orale e la durata della prova non deve essere inferiore a 90 giorni. Lo sperimentatore deve inoltre giustificare chiaramente la modalità e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata delle prove.

La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonché eventualmente in base ai reperti autoptici corredati dei relativi dati istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo nel caso in cui l'esame della tossicità abbia messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

3.3. Tolleranza nelle specie di destinazione

Dovrebbero essere indicati in dettaglio tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capitolo 1, punto B, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la varietà in esame. Dovrebbero inoltre essere indicate tutte le alterazioni funzionali non previste.

3.4. Tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità

3.4.1. Esame della funzione riproduttiva

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

In caso di sostanze o medicinali per animali da cui si ricavano prodotti alimentari, l'esame della funzione riproduttiva va effettuato su due generazioni e su almeno una specie, generalmente roditrice. La sostanza o il prodotto in esame devono essere somministrati ai maschi e alle femmine a partire da un certo tempo prima dell'accoppiamento fino allo svezzamento della generazione F2. Si devono impiegare almeno tre livelli di dose; la dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti sulla funzione riproduttiva deve essere effettuata in base all'analisi della fertilità, della gravidanza e del comportamento della madre, all'esame

dell'allattamento, dell'accrescimento e dello sviluppo della generazione F1 dal concepimento alla maturità nonché dall'analisi dello sviluppo della generazione F2 fino allo svezzamento.

3.4.2. Esame della tossicità embrio-fetale compresi gli effetti teratogenici

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, tali studi sono obbligatori e devono essere condotti su almeno due specie di mammiferi, di regola roditore e coniglio. Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) sono determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati debbono raggiungere. La prova sui roditori può essere combinata con l'esame della funzione riproduttiva.

Nel caso di sostanze o medicinali non destinati ad animali da produzione alimentare tale esame è richiesto su almeno una specie, che può essere quella di destinazione, se la specialità è destinata ad animali suscettibili di essere utilizzati a scopo di riproduzione.

3.5. Potere mutageno

Lo studio del potere mutageno serve a rivelare i cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule.

Questo studio è richiesto per qualsiasi nuova sostanza ad uso veterinario.

Il numero, i tipi ed i criteri di valutazione dei risultati saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.6. Potere cancerogeno

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni a lungo termine sugli animali:

- per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni,
- per le sostanze che durante le prove del potere mutageno abbiano dato risultati indicanti la possibilità di effetti cancerogeni,
- per le sostanze che nel corso dello studio tossicologico abbiano provocato manifestazioni sospette.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.7. Deroghe

Nel caso di un medicinale destinato ad uso topico, si deve studiarne l'assorbimento sistemico nelle specie animali di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è

trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazioni ripetute, le prove di tossicità riproduttiva e le prove del potere cancerogeno, a meno che:

- nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale da parte dell'animale,
- il medicinale possa passare nei prodotti alimentari ottenuti dall'animale trattato (preparati intramammary).

4. Altri requisiti

4.1. Immunotossicità

Qualora tra gli effetti osservati nel corso delle prove per somministrazioni ripetute su animali figurino alterazioni specifiche del peso e/o del tessuto degli organi linfoidi nonché alterazioni nelle cellule dei tessuti linfoidi, del midollo osseo o dei leucociti periferici, può essere necessario svolgere studi supplementari circa gli effetti del prodotto sul sistema immunitario.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2. Proprietà microbiologiche dei residui

4.2.1. Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo

Il pericolo microbiologico rappresentato dai residui di composti antimicrobici per la flora intestinale degli esseri umani deve essere valutato in base allo stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2.2. Eventuali effetti sui microorganismi utilizzati nella trasformazione industriale dei prodotti alimentari

In taluni casi possono essere necessarie sperimentazioni che consentano di appurare se i residui presentano inconvenienti per i processi tecnologici al momento della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

4.3. Osservazioni sugli esseri umani

È necessario indicare se i costituenti del medicinale veterinario sono utilizzati come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione su tutti gli effetti osservati negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati sperimentali rilevati in documenti bibliografici; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne dovrebbero indicare i motivi.

5. Ecotossicità

5.1. Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

5.2. La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione alla commercializzazione di medicinali veterinari, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 10 della direttiva 81/851/CEE.

5.3. Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, ai suoi principi attivi o ai suoi metaboliti, tenendo conto:

- delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio: terapia collettiva o terapia individuale);
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- dell'eventuale escrezione del prodotto, dei suoi principi attivi o dei suoi metaboliti nell'ambiente da parte degli animali trattati, della sua presenza in tali escreti;
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

5.4. Nella seconda fase, tenendo conto del grado di esposizione dell'ambiente al prodotto e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisicochimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva, si dovrà decidere se è necessario svolgere ulteriori studi specifici circa gli effetti del prodotto su particolari ecosistemi.

5.5. Eventualmente può rivelarsi necessario effettuare ulteriori studi, quali:

- presenza e comportamento nel suolo;
- presenza e comportamento nell'acqua e nell'atmosfera;
- effetti sugli organismi acquatici;
- effetti su altri organismi a cui il prodotto non è destinato.

Tali studi vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V della direttiva 67/548/CEE del Consiglio ⁽¹⁾, modificata da ultimo dalla direttiva 91/632/CEE della Commissione ⁽²⁾, o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario e/o sui principi attivi e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

CAPITOLO II

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle prove di sicurezza deve comprendere:

⁽¹⁾ GU n. L 196 del 16. 8. 1967, pag. 1.
⁽²⁾ GU n. L 338 del 10. 12. 1991, pag. 23.

- a) un'introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;
- b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:
 - denominazione internazionale non brevettata (INN),
 - denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC),
 - numero del *Chemical Abstracts Service* (CAS),
 - classificazione terapeutica e farmacologica,
 - sinonimi e abbreviazioni,
 - formula di struttura,
 - formula bruta,
 - peso molecolare,
 - grado d'impurità,
 - composizione qualitativa e quantitativa delle impurità,
 - descrizione delle proprietà fisiche,
 - punto di fusione,
 - punto di ebollizione,
 - pressione di vapore,
 - solubilità in acqua e in solventi organici in g/l, indicando la temperatura,
 - densità,
 - spettri di rifrazione, rotazione, ecc.
- c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF);
- d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di materiale iconografico;
- e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale di sperimentazione e in quello di destinazione, sui suoi eventuali effetti secondari, sui campi di applicazione, sulle dosi attive e sulle possibili incompatibilità;
- g) una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio dei residui presenti nei prodotti alimentari e la valutazione dei pericoli che essi rappresentano per l'uomo. Tale discussione deve essere seguita da proposte intese ad assicurare che ogni rischio per l'uomo venga eliminato mediante l'applicazione di criteri di valutazione riconosciuti sul piano internazionale; a titolo di esempio: dose senza effetto sull'animale, margine di sicurezza, dose giornaliera accettabile (DGA);
- h) una discussione approfondita sui pericoli a cui si espongono le persone che preparano il medicinale o che lo somministrano all'animale, seguita da proposte di misure atte a ridurre tali rischi;

- i) una discussione completa sui rischi ambientali connessi con l'impiego del medicinale veterinario alle condizioni suggerite, seguita da proposte intese a ridurre tali rischi;
- j) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del prodotto proposto, corredati di consigli relativi agli effetti collaterali ed alle possibilità di trattamento delle intossicazioni acute nell'animale di destinazione;
- k) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati delle prove d'innocuità e con indicazioni bibliografiche esatte.

B. Studio dei residui

CAPITOLO I

ESECUZIONE DELLE PROVE

1. Introduzione

Ai fini della presente direttiva, per «residui» si intendono tutti i principi attivi o i loro metaboliti presenti nelle carni o negli altri prodotti alimentari che provengono dall'animale al quale il medicinale in questione è stato somministrato.

La ricerca dei residui si prefigge di accertare la presenza di residui nei prodotti alimentari ricavati da animali precedentemente trattati nonché di determinare, eventualmente, in quali condizioni ed in quale misura i residui compaiono; inoltre quali tempi di attesa devono essere rispettati per poter escludere un pericolo per la salute dell'uomo e/o inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

La valutazione del pericolo presentato dai residui implica l'accertamento dell'eventuale presenza dei residui negli animali trattati alle condizioni normali di impiego e lo studio degli effetti di questi residui.

Nel caso di medicinali veterinari per animali da cui si ricavano prodotti alimentari, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

- 1) la quantità dei residui del medicinale veterinario, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti dell'animale trattato o nei prodotti alimentari da esso ottenuti e la durata di tale presenza;
- 2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di eliminare i pericoli per la salute del consumatore o gli inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari;
- 3) la possibilità di usare sistematicamente metodi analitici adeguati e facili da impiegare per controllare che i tempi di attesa siano rispettati.

2. Metabolismo e cinetica dei residui

2.1. Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, eliminazione)

L'analisi farmacocinetica dei residui del medicinale veterinario serve a studiare l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del prodotto nelle specie di destinazione.

Il prodotto finale, o un preparato bioequivalente, deve essere somministrato all'animale di destinazione alla dose massima raccomandata.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione, è necessario specificare il grado di assorbimento del medicinale. Per medicinali ad uso topico, se è dimostrato che l'assorbimento sistemico è trascurabile, si possono eliminare gli altri studi dei residui.

È necessario specificare la distribuzione del prodotto nell'animale di destinazione tenendo conto dell'eventuale legame delle proteine plasmatiche, del passaggio nel latte o nelle uova e dell'accumulo di composti lipofili.

Si devono inoltre descrivere le vie di eliminazione del prodotto dall'animale di destinazione e si devono identificare e caratterizzare i principali metaboliti.

2.2. Deplezione dei residui

Scopo di tali studi, che permettono di misurare la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione in seguito alla somministrazione dell'ultima dose del medicinale, è di determinare i tempi di attesa.

A periodi variabili, dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, si procede alla determinazione dei residui presenti con l'ausilio di adeguati metodi fisici, chimici o biologici; devono essere precisate le modalità tecniche, l'attendibilità e la sensibilità dei metodi usati.

3. Metodi di analisi sistematica per la rivelazione dei residui

È indispensabile proporre procedure di analisi applicabili negli esami abituali e il cui limite di sensibilità consenta di rivelare con certezza concentrazioni di residui superiori ai limiti consentiti dalla legge.

Il metodo di analisi proposto deve essere descritto in dettaglio, deve essere convalidato e deve poter essere utilizzato in condizioni normali di monitoraggio sistematico dei residui.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

- specificità,
- accuratezza, compresa la sensibilità,
- precisione,
- limite di rivelazione,
- limite di quantità,
- fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio,
- possibilità di interferenza.

L'adeguatezza del metodo di analisi proposto deve essere valutata tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione del fascicolo.

CAPITOLO II

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio dei residui deve comprendere:

- a) una introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;
- b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:
 - composizione,
 - purezza,
 - identificazione della partita,
 - relazione con il prodotto finale,
 - attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze indicate sull'etichetta,
 - posizione nella molecola degli atomi indicati sull'etichetta;
- c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate;
- d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i risultati potranno essere corredati di illustrazioni;
- e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte circa i limiti massimi dei residui della sostanza attiva contenuta nel prodotto, specificando il residuo marcante ed i tessuti di destinazione, nonché proposte relative ai tempi di attesa necessari ad assicurare che nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati non vi siano residui che possano costituire un pericolo per la salute dei consumatori;
- g) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati dello studio dei residui e con indicazioni bibliografiche esatte.

PARTE 4

PROVE PRECLINICHE E CLINICHE

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato a norma dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 10 della direttiva 81/851/CEE sono forniti in conformità delle disposizioni dei seguenti capitoli I, II e III.

CAPITOLO I

REQUISITI PRECLINICI

Le prove precliniche servono a stabilire l'attività farmacologica e la tolleranza del prodotto.

A. Farmacologia

A.1. Farmacodinamica

Tale studio deve essere condotto in due direzioni distinte:

In primo luogo, si devono descrivere adeguatamente il meccanismo di azione degli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc.) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

In secondo luogo, si deve dare una valutazione farmacologica globale del principio attivo tenendo conto, in modo particolare, delle possibilità di effetti collaterali. In genere, è opportuno considerare le funzioni principali.

Si deve indicare l'effetto che la via di somministrazione, la composizione, ecc. hanno sull'attività farmacologica del principio attivo.

Tale sperimentazione deve essere tanto più approfondita quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella capace di produrre effetti.

Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche la loro attendibilità statistica.

Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa al ripetersi delle dosi.

Le associazioni di medicinali possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche. Nel primo caso, lo studio farmacodinamico e/o farmacocinetico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione sono evidenziabili sull'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

A.2. Farmacocinetica

Nel caso di un nuovo principio attivo, le informazioni farmacocinetiche fondamentali sono in generale di grande utilità dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica si divide in due settori principali, in base agli obiettivi perseguiti:

- i) farmacocinetica descrittiva mirante alla valutazione di parametri fondamentali, quali incidenza corporea, volume (o volumi) di distribuzione, tempo di permanenza medio, ecc.;
- ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici.

Gli studi farmacocinetici sulle specie di destinazione sono generalmente necessari al fine di garantire la massima efficacia e la massima sicurezza dei farmaci da usare ed in particolare sono di estrema utilità al clinico per stabilire la posologia (via e sito di somministrazione, dose, intervallo fra le dosi, numero di somministrazioni, ecc.) e per adeguarla a vari tipi di popolazione in funzione di determinate variabili (età, malattia, ecc.). Tali studi possono essere più efficienti delle consuete prove di titolazione della dose ed in generale forniscono maggiori informazioni rispetto a queste ultime.

Nel caso di nuove associazioni di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche non sono richieste, a condizione che si possa dimostrare che la somministrazione dei principi attivi sotto forma di associazione fissa non altera le proprietà farmacocinetiche.

A.2.1. Biodisponibilità / Bioequivalenza

Si procede alla valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza:

- in caso di confronto di un prodotto di nuova composizione con una specialità esistente;
- in caso di confronto di un nuovo metodo o via di somministrazione con uno già stabilito;
- in tutti i casi di cui all'articolo 5, secondo capoverso, punto 10. i, ii e iii della direttiva 81/851/CEE.

B. Tolleranza nelle specie di destinazione

Tali studi, che devono essere effettuati su tutte le specie a cui il medicinale è destinato, consistono in prove di tolleranza locale e generale intese a stabilire la dose tollerata, con adeguato margine di sicurezza, nonché i sintomi clinici di intolleranza utilizzando la via o le vie raccomandate, sempre che possano essere stabiliti aumentando la dose terapeutica e/o la durata del trattamento. La relazione sulle prove deve contenere tutte le informazioni circa gli effetti farmacologici attesi e gli effetti collaterali previsti; nel valutare questi ultimi è necessario tenere conto dell'elevato valore degli animali utilizzati.

Il medicinale deve essere somministrato almeno per la via di somministrazione raccomandata.

C. Resistenza

In caso di medicinali utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive e di infestazioni parassitarie degli animali, occorre fornire i dati relativi alla comparsa di organismi resistenti.

CAPITOLO II

REQUISITI CLINICI

1. Principi generali

Le prove cliniche servono a mettere in evidenza o a verificare l'effetto terapeutico del medicinale veterinario somministrato alle dosi raccomandate, al fine di precisarne le indicazioni e le controindicazioni per specie, età, razza e sesso, le modalità di impiego, gli eventuali effetti collaterali nonché la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.

Salvo giustificativo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove controllate). È opportuno confrontare l'effetto terapeutico ottenuto tanto con quello di un «placebo» quanto con l'assenza di trattamento e/o con quello di un medicinale autorizzato di cui sia noto l'effetto terapeutico. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.

Dovranno essere precisati i metodi usati per effettuare la diagnosi. I risultati dovranno essere presentati ricorrendo a criteri quantitativi o a criteri clinici convenzionali. Dovranno essere impiegati e giustificati adeguati metodi statistici.

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

- della resa della produzione animale;
- della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);
- del rendimento nutritivo e della crescita dell'animale;
- dello stato di salute generale dell'animale.

I risultati sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in condizioni reali.

Qualora, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico in quanto:

- a) i casi per i quali è indicato il medicinale in questione sono tanto rari che sarebbe illogico obbligare il richiedente a fornire tutte le informazioni;
- b) lo stato attuale delle conoscenze scientifiche non consente di dare tutte le informazioni,

l'autorizzazione per l'immissione sul mercato può essere rilasciata soltanto alle seguenti condizioni:

- a) la specialità considerata deve essere venduta solo su prescrizione veterinaria e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo veterinario;
- b) il foglietto illustrativo unito alla specialità e tutte le altre informazioni debbono richiamare l'attenzione del veterinario curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, le informazioni disponibili sul medicinale sono ancora incomplete.

2. Esecuzione delle prove

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

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

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

Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli da 43 a 47 della direttiva 81/851/CEE riguardanti l'etichettatura dei medicinali veterinari si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

CAPITOLO III

INFORMAZIONI E DOCUMENTI

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo sull'efficacia deve contenere un'introduzione in cui si definisce l'argomento e deve riportare i necessari riferimenti bibliografici.

Le informazioni sulle prove precliniche e cliniche devono essere sufficientemente dettagliate per consentire una valutazione obiettiva. È necessario riportare tutte le ricerche e tutte le prove, siano esse favorevoli o sfavorevoli al richiedente.

1. Risultati delle osservazioni precliniche

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

- delle prove attestanti le azioni farmacologiche;
- delle prove attestanti i meccanismi farmacologici che stanno alla base dell'effetto terapeutico;
- delle prove attestanti i principali processi farmacocinetici.

È necessario descrivere in dettaglio gli eventuali risultati imprevisti ottenuti nel corso delle prove.

Inoltre, per tutti gli studi preclinici devono essere fornite le seguenti informazioni:

- un sommario;
- un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del mate-

riale usato; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sul ritmo di somministrazione;

- la valutazione statistica dei risultati, quando è necessario;
- una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

In caso di omissione totale o parziale di tali dati, è necessario indicarne il motivo.

2.1. Risultati delle osservazioni cliniche

Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascun ricercatore per mezzo di cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

I dati di cui si dispone sono presentati nel modo seguente:

- nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;
- luogo e data del trattamento effettuato, nonché nome e indirizzo del proprietario degli animali;
- informazioni sul protocollo di prova, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e il metodo cieco, informazioni quali via e ritmo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando la natura e la quantità degli additivi eventualmente contenuti nel mangime;
- anamnesi quanto più completa possibile, insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;
- diagnosi e mezzi usati per effettuarla;
- sintomi e gravità della malattia, se possibile secondo criteri usuali;
- l'indicazione esatta della specialità usata nella prova clinica;
- posologia del medicinale, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);
- durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;
- tutte le precisazioni sui medicinali diversi da quello in esame, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;
- tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva (analisi di laboratorio, prove funzionali) necessari ai fini della valutazione della domanda; devono essere indicati i metodi applicati nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianza del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento); la messa in luce dell'effetto farmacodinamico nell'animale non è sufficiente, da sola, a giustificare conclusioni quanto a un eventuale effetto terapeutico;

- m) tutte le informazioni relative agli effetti imprevisi constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa effetto;
- n) incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);
- o) incidenza sulla qualità dei prodotti alimentari ricavati da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali destinati ad incrementare la produzione;
- p) conclusione su ciascun caso individuale o, per i trattamenti collettivi, su ciascun caso collettivo.

L'eventuale mancanza di uno o più elementi di cui ai punti a) a n) deve essere giustificata.

Il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale veterinario prende tutte le disposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno 5 anni a decorrere dalla data di scadenza dell'autorizzazione del prodotto.

2.2. *Sommario e conclusioni*

Le osservazioni di ogni prova clinica devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare quanto segue:

- a) il numero di controlli, il numero di animali trattati individualmente o collettivamente, ripartiti per specie, razza o ceppo, età e sesso;
- b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;
- c) per gli animali di controllo precisare se:
 - non sono stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;
 - hanno ricevuto un «placebo»;
 - hanno ricevuto un altro medicinale autorizzato ad effetto noto;

— hanno ricevuto il principio attivo in esame attraverso un altro preparato o mediante un'altra via di somministrazione;

- d) la frequenza degli effetti collaterali constatati;
- e) osservazioni relative all'incidenza sulla resa utile (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella riproduzione e nella qualità dei prodotti alimentari);
- f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolare a causa della loro età, della loro condizioni di stabulazione e di alimentazione, della loro destinazione o soggetti per i quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;
- g) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove.

Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sull'innocuità alle condizioni di impiego proposte, sull'efficacia terapeutica del medicinale con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento ed eventualmente alle interazioni constatate con altri medicinali o additivi alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

Nel caso di associazioni fisse, il ricercatore dovrà inoltre fornire dati circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto rispetto a quelle dei suoi principi attivi somministrati separatamente.

3. *Relazione conclusiva*

La relazione conclusiva deve essere redatta da esperti e deve contenere una completa analisi critica delle informazioni precliniche e cliniche, tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, nonché un riassunto dettagliato dei risultati delle prove e delle sperimentazioni presentate, insieme con indicazioni bibliografiche esatte.

TITOLO II

REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Fatti salvi i requisiti specifici definiti dalla legislazione comunitaria per quanto riguarda il controllo e l'eradicazione di malattie animali, i seguenti requisiti saranno applicati ai prodotti medicinali veterinari immunologici.

PARTE 5

SOMMARIO DEL FASCICOLO

A. DATI AMMINISTRATIVI

Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome dei principi attivi, la concentrazione,

la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito e fabbricante (fabbricanti) del principio attivo (dei principi attivi)], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

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

Ai dati amministrativi devono essere allegati copie di un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medi-

cinale, ai sensi dell'articolo 24 della direttiva 81/851/CEE (unitamente ad una breve descrizione del luogo di produzione). Va inoltre fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.

Il richiedente deve presentare l'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i sommari delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 5, lettera a) della direttiva 81/851/CEE, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. SOMMARIO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il richiedente propone un sommario delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 5, lettera a) della direttiva 81/851/CEE.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o facsimili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, se richiesto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità dell'articolo 7 della direttiva 81/851/CEE, su tutti gli aspetti della documentazione è necessario presentare relazioni di esperti.

Ciascuna di tali relazioni consiste in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve riassunto dei dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il riassunto devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

PARTE 6

PROVE ANALITICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) DEI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La formula dei reattivi di

laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella *Farmacopea europea* o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 3 della direttiva 81/851/CEE, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Composizione qualitativa

Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti della specialità s'intende la designazione o la descrizione:

- del principio attivo o dei principi attivi;
- dei costituenti dei coadiuvanti;
- dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsionanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i composti marcanti, ecc.;
- dei costituenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione della specialità in questione e che sono forniti insieme al prodotto.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti della specialità bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 5, secondo capoverso, punto 3 della direttiva 81/851/CEE:

- per i prodotti elencati nella *Farmacopea europea* o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;
- per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE.

3. Composizione quantitativa

Per indicare la «composizione quantitativa» dei principi attivi di un medicinale veterinario ad azione immunologica si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto preciso specifico, il peso, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume e per quanto riguarda il coadiuvante e i costituenti

dell'eccezione, il peso ed il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste al seguente paragrafo B.

Nei casi in cui è stata definita un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.

Le unità di attività biologica per cui non esistono dati pubblicati vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività dei costituenti, indicando ad esempio l'effetto immunologico su cui è basato il metodo di determinazione della dose.

4. Sviluppo dei medicinali

Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente, corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore e deve essere dimostrata l'efficacia di ciascun sistema di conservazione.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI PREPARAZIONE DEL PRODOTTO FINITO

La «descrizione del metodo di preparazione», da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione sul mercato, ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 4 della direttiva 81/851/CEE, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi i processi di purificazione), che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e di riconoscere gli eventuali effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbica;
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;
- menzione delle sostanze che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;
- informazioni sulla miscela, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate;
- indicazione degli stadi della produzione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni per prove in corso di fabbricazione.

C. PRODUZIONE E CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura utilizzati per la produzione del principio attivo sono considerati come un singolo materiale di partenza.

Nel caso di:

- un principio attivo che non è descritto nella *Farmacopea europea* né nella farmacopea di uno Stato membro, oppure

- un principio attivo descritto nella *Farmacopea europea* o nella farmacopea di uno Stato membro, fabbricato con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato,

fabbricato da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida sia sottoposta direttamente dal fabbricante del principio attivo alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 9 e 10 della direttiva 81/851/CEE comprendono i risultati delle prove in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati e devono essere presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Materie prime iscritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della *Farmacopea europea* è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.

Per gli altri prodotti, ciascuno Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della *Farmacopea europea* o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 9 della direttiva 81/851/CEE. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Qualora una sostanza non sia descritta né nella *Farmacopea europea* né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla farmacopea di un paese terzo; in questo caso si deve presentare la monografia corredata, eventualmente, della traduzione di cui il richiedente sarà responsabile.

Le sostanze coloranti debbono soddisfare ai requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE del Consiglio.

Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano ai requisiti di qualità di tale farmacopea.

Qualora una specificazione o altri requisiti contenuti in una monografia della *Farmacopea europea* o della farmacopea nazionale di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal responsabile dell'immissione sul mercato.

Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il responsabile dell'immissione sul mercato della specialità deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella *Farmacopea europea* né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione. Per i principi attivi, è necessario fornire la dimostrazione che la monografia è atta a controllarne la qualità.

2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

2.1. Materie prime di origine biologica

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia.

La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze o su banche di cellule prestabilite. Per i sieri va indicato lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e vanno utilizzati materiali sorgente provenienti da banche di semenza definite.

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

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

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

- dati circa l'origine delle sostanze;
- dati sui metodi di lavorazione, di purificazione e d'inattivazione nonché informazioni relative alla convalida di tali procedimenti ed ai metodi di controllo in fase di fabbricazione;
- particolari circa le prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

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

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

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

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

2.2. Materie prime di origine non biologica

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

- la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati al paragrafo A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
- la descrizione della materia prima, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la *Farmacopea europea*;
- la funzione della materia prima;
- i metodi di identificazione;
- la purezza deve essere descritta in funzione del complesso delle impurità prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità della specialità o perturbare i risultati analitici; è richiesta una breve descrizione delle prove svolte per stabilire la purezza di ciascun lotto della sostanza;
- le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

D. CONTROLLI DURANTE LA FABBRICAZIONE

1. Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 9 e 10 della direttiva 81/851/CEE comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi allo scopo di accertare la regolarità dei processi di fabbricazione del prodotto finito.
2. Per i vaccini inattivati o detossificati, le prove d'inattivazione e di detossificazione vanno effettuate per ogni serie prodotta subito dopo il processo di inattivazione o di detossificazione.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 9 e 10 della direttiva 81/851/CEE comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella *Farmacopea europea* o, in mancanza, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione

all'immissione sul mercato deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni partita di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

1. Caratteri generali del prodotto finito

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito, anche se sono stati effettuati nel corso della fabbricazione.

Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche, chimiche o microbiologiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di tolleranza.

2. Identificazione e dosaggio del principio attivo o dei principi attivi

Per tutte le prove, i procedimenti di analisi del prodotto finito vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli senza difficoltà.

Il dosaggio dell'attività biologica del principio attivo o dei principi attivi deve essere eseguito su un campione rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Se necessario, deve essere svolta una prova specifica di identificazione.

In alcuni casi eccezionali nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati in una fase intermedia della fabbricazione, il più vicino possibile al termine di tale processo. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di verificare che il medicinale veterinario ad azione immunologica posto in commercio sia conforme alla sua formula.

3. Identificazione e dosaggio dei coadiuvanti

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura del coadiuvante e dei suoi costituenti.

4. Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccepiante

Nella misura in cui ciò sia necessario, i costituenti dell'eccepiante debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano permessi ai sensi della direttiva 78/25/CEE del Consiglio.

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro costituente dell'eccepiante in grado di provocare una reazione sfavorevole.

5. Prove di innocuità

Indipendentemente dai risultati delle prove presentate conformemente alla parte 7 del presente allegato, sono richieste informazioni circa le prove di innocuità, che di preferenza consistono in studi di sovradosaggio effettuati su almeno una delle specie di destinazione più sensibili e per la via di somministrazione che presenta il maggior rischio tra quelle raccomandate.

6. Prova della sterilità e della purezza

Nell'intento di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti avventizi o di altre sostanze, dovranno essere svolte prove adeguate a seconda del tipo del medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di preparazione.

7. Inattivazione

Se del caso, la prova di inattivazione deve essere svolta sul prodotto nel suo contenitore finale.

8. Umidità residua

La prova dell'umidità residua deve essere effettuata su ogni partita di prodotto liofilizzato.

9. Omogeneità dei lotti

Al fine di garantire che l'efficacia del prodotto sia la stessa per tutti i lotti e di dimostrare la conformità alle specifiche, sono obbligatorie su ogni partita di prodotto finale prove di efficacia con l'impiego di metodi in vivo o in vitro comportanti, se possibile, opportuni materiali di riferimento, con adeguati limiti di tolleranza; in taluni casi eccezionali, le prove di efficacia possono essere effettuate in una fase intermedia, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

F. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punti 6 e 9 della direttiva 81/851/CEE devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le prove che hanno permesso di determinare il periodo di validità; tali prove, che sono obbligatoriamente in tempo reale, devono essere effettuate su un numero di lotti sufficiente in base al processo di produzione descritto e sui prodotti inseriti nei recipienti finali; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate.

In caso di prodotti da somministrare nel cibo, devono essere fornite le informazioni necessarie circa il periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelatura effettuata conformemente alle istruzioni.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i dati che giustificano tale periodo.

PARTE 7

PROVE DI SICUREZZA

A. INTRODUZIONE

1. Le prove di sicurezza servono a mettere in evidenza i rischi che possono derivare dall'impiego del medicinale sugli animali alle condizioni proposte; tali rischi devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del prodotto.

Qualora i medicinali veterinari ad azione immunologica siano costituiti da organismi viventi, suscettibili in particolare di essere eliminati da animali vaccinati, è necessario valutare l'eventuale pericolo per gli animali non vaccinati della stessa specie o di altre specie eventualmente soggette ad esposizione.

2. Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 10 della direttiva 81/851/CEE devono essere forniti in conformità delle prescrizioni del paragrafo B seguente.
3. Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nelle direttive 87/18/CEE e 88/320/CEE.

B. REQUISITI GENERALI

1. Le prove di sicurezza devono essere effettuate sulle specie di destinazione.
2. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il massimo titolo o l'efficacia massima ai fini dichiarati nella domanda.
3. I campioni da usare per le prove di sicurezza devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato.

C. PROVE DI LABORATORIO

1. Sicurezza della somministrazione di una dose unica

Il medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere somministrato alla dose consigliata e per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali di ogni specie e categoria di destinazione, compresi quelli in età minima di somministrazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Se del caso, si deve procedere ad esami post mortem macroscopici e microscopici del sito d'iniezione. È necessario registrare altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

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

2. Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva

È necessario lo somministrare una dose eccessiva del medicinale per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali appartenenti alle categorie più sensibili delle specie di destinazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali è di almeno 14 giorni a partire dalla data della somministrazione.

3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose

La prova della somministrazione ripetuta di una dose può essere necessaria per evidenziare gli effetti negativi consecutivi a tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuata sulle categorie più sensibili delle specie di destinazione, mediante la via di somministrazione raccomandata.

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

4. Esame della funzione riproduttiva

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

Tali prove possono far parte degli studi di sicurezza descritti al precedente punto 1.

5. Esame delle funzioni immunologiche

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

6. Requisiti speciali per i vaccini vivi

6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino

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

6.2. Diffusione all'interno dell'animale vaccinato

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni nasali o altre al fine di individuare la presenza dell'organismo. Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in partico-

lare nei siti più propizi alla sua riproduzione. Tali prove sono obbligatorie nel caso di vaccini vivi per zoonosi radicate in animali da cui si ricavano prodotti alimentari.

6.3. *Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati*

Tale proprietà deve essere analizzata con materiale proveniente dal passaggio meno attenuato tra la semenza di partenza e il prodotto finale. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati almeno cinque passaggi consecutivi in animali appartenenti alle specie di destinazione. Se ciò non fosse tecnicamente possibile, a causa dell'incapacità degli organismi di riprodursi in modo adeguato, si deve realizzare il maggior numero possibile di passaggi nelle specie di destinazione. Eventualmente si può effettuare la propagazione in vitro dell'organismo fra i vari passaggi in vivo. I passaggi devono essere compiuti usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza.

6.4. *Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino*

Potrebbe essere necessario effettuare altre prove per determinare nel modo più accurato le proprietà biologiche intrinseche dell'agente immunologico del vaccino (ad esempio il neurotroppismo).

6.5. *Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici*

Deve essere discussa la probabilità di ricombinazione o di riordinamento genomico con agenti immunologici presenti sul posto o con altri.

7. Studio dei residui

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Tuttavia, qualora per produrre il farmaco siano stati impiegati coadiuvanti e/o conservanti, è necessario considerare l'eventuale presenza di residui nei prodotti alimentari e, se del caso, studiarne gli effetti. Inoltre, nel caso di vaccini vivi per zoonosi, può essere richiesta la determinazione dei residui nella zona dell'iniezione, oltre alle prove esposte al precedente punto 6.2.

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

8. Interazioni

È necessario indicare tutte le interazioni note con altri prodotti.

D. STUDI IN CAMPO

Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da studi in campo.

E. ECOTOSSICITÀ

Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari ad azione immunologica serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego

può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione all'immissione sul mercato di medicinali veterinari ad azione immunologica, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 10 della direttiva 81/851/CEE.

Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase, che è obbligatoria, si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, ai suoi principi attivi o ai suoi metaboliti, tenendo conto:

- delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio: terapia collettiva o terapia individuale);
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- dell'eventuale escrezione del prodotto, dei suoi principi attivi o dei suoi metaboliti nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti;
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

Se i risultati della prima fase indicano la possibilità di esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase per valutare l'eventuale ecotossicità del farmaco, tenendo conto del grado e della durata di esposizione e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).

Tali studi supplementari vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V alla direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose⁽¹⁾, modificata da ultimo dalla direttiva 91/632/CEE della Commissione⁽²⁾, o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario immunologico e/o sui principi attivi e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

PARTE 8

PROVE DI EFFICACIA

A. INTRODUZIONE

1. Queste prove servono a dimostrare o a confermare l'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del

⁽¹⁾ GU n. 196 del 16. 8. 1967, pag. 1.

⁽²⁾ GU n. L 338 del 10. 12. 1991, pag. 23.

prodotto devono essere convalidate dai risultati di prove specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione alla commercializzazione.

2. Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione alla commercializzazione ai sensi dell'articolo 5, secondo capoverso, punto 10 della direttiva 81/851/CEE sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.
3. Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione dei protocolli di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

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

4. Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.
5. Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli da 43 a 47 della direttiva 81/851/CEE si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre sull'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

B. REQUISITI GENERALI

1. La scelta degli agenti immunologici del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizootologici.
2. Le prove di efficacia svolte in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali testimoni non trattati.

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

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il richiedente deve dimostrare la validità di tutti i metodi impiegati e presentare i risultati nel modo più preciso.

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

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie di destinazione per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino. Tutte le affermazioni riguardanti l'inizio e la durata dell'immunità devono essere comprovate da dati sperimentali.

4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.
5. Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescante o sinergico del farmaco o il suo contributo all'efficacia del sistema.
6. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il minimo titolo o l'efficacia minima ai fini dichiarati nella domanda.
7. I campioni da usare per le prove di efficacia devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione alla commercializzazione.
8. Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.

C. PROVE DI LABORATORIO

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante «challenge» in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale di destinazione alle condizioni d'impiego raccomandate. Per quanto possibile, le condizioni in cui viene effettuata la prova di «challenge» devono simulare la situazione infettiva naturale, ad esempio per quanto riguarda la quantità di organismi «challenge» e la loro via di somministrazione.
2. Se possibile, si deve specificare e documentare il sistema immunitario (classi di immunoglobuline locali/generali, a mediazione cellulare/umorali) che viene messo in moto in seguito alla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata.

D. SPERIMENTAZIONI IN CAMPO

1. Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da sperimentazioni in campo.
2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

PARTE 9

INFORMAZIONI E DOCUMENTI RIGUARDANTI LE PROVE DI SICUREZZA E DI EFFICACIA DEI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

A. INTRODUZIONE

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 7 e 8, nonché un

sommario e citazioni bibliografiche. L'eventuale omissione di prove o sperimentazioni prescritte nelle parti 7 e 8 deve essere dichiarata e giustificata.

B. STUDI DI LABORATORIO

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

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

C. STUDI IN CAMPO

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

- 1) un sommario;
- 2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;
- 3) luogo e data della somministrazione, nome e indirizzo del proprietario dell'animale o degli animali;

- 4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;
- 5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- 6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- 7) una breve descrizione delle condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;
- 8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sulla resa utile e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;
- 9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il prodotto; devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;
- 10) l'incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);
- 11) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;
- 12) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali osservati;
- 13) insorgenza e decorso di tutte le malattie intercorrenti;
- 14) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;
- 15) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

D. CONCLUSIONI GENERALI

È necessario esporre le conclusioni generali su tutti i risultati delle prove e delle sperimentazioni svolte in conformità delle disposizioni contenute nelle parti 7 e 8. Tali conclusioni devono contenere una discussione obiettiva dei risultati ottenuti e devono condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica.

E. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Devono essere elencate in dettaglio tutte le indicazioni bibliografiche citate nel sommario di cui al paragrafo A.