

DIRETTIVI

DIRETTIVA TAL-KUMMISSJONI 2009/9/KE

tal-10 ta' Frar 2009

li temenda d-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji

(Test b'relevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kkunsidrat t-Trattat li jstabbilixxi l-Komunità Ewropea,

Wara li kkunsidrat id-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji ⁽¹⁾ u b'mod partikolari l-Artikolu 88(1) tagħha,

Billi:

- (1) Biex jitqiegħed fis-suq tal-Komunità Ewropea, prodott mediċinali veterinarju għandu jingħatalu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq minn awtorità kompetenti. Għal dan i l-ghan, għandu jiġi pprezentat fajl ta' applikazzjoni li jkollu fih tagħrif u dokumenti dwar ir-riżultati tat-testijiet u tal-provi mwettqa fuq il-prodott mediċinali veterinarju.
- (2) L-ghan tal-Anness I għad-Direttiva 2001/82/KE hu li jiġu stabbiliti rekwiżiti xjentifiċi u tekniċi ddetaljati rigward l-ittestjar tal-prodotti mediċinali veterinarji li permezz tagħhom għandhom jiġu vvalutati l-kwalità, is-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju. Hu jagħti wkoll struzzjonijiet dwar il-preżentazzjoni u l-kontenut tal-applikazzjoni tal-fajl.
- (3) Ir-rekwiżiti xjentifiċi u tekniċi ddetaljati tal-Anness I tad-Direttiva 2001/82/KE jinhtigilhom li jiġu adattati biex jitqies il-progress xjentifiku u tekniċi u b'mod partikolari jinhtigilhom sett ta' rekwiżiti godda li jirriżultaw minn legiżlazzjoni reċenti. Il-preżentazzjoni u l-kontenut tal-fajl ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jittejbu biex jiġu ffacilitati l-valutazzjoni u l-użu ahjar ta' ċerti partijiet tal-fajl li huma komuni għal diversi prodotti mediċinali veterinarji.
- (4) Biex jiġu ssimplifikati l-proċeduri korrenti tal-valutazzjoni tat-tilqim veterinarju, kemm għall-għoti tal-ewwel awto-

rizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kif ukoll għat-tibdil sussegwenti fiha minhabba modifiki fil-proċess ta' manifattura u fl-ittestjar ta' antiġeni individwali involuti f'tilqim ikkombinat, għandha tiġi introdotta għat-tilqim li jinvolvi diversi antiġeni sistema ġdida bbażata fuq il-kunċett ta' fajl ta' referenza (Vaccine Antigen Master File, VAMF) li għandu jiġi introdott għat-tilqim li jinvolvi diversi antiġeni.

- (5) Biex tingħata awtorizzazzjoni għat-tilqim kontra vajrusijiet varjabbli b'mod li jiġu żgurati l-aktar miżuri effettivi jkunu jstgħu jittiehdu malajr mill-Komunità kontra l-inkursjoni jew tifrix ta' mard epizootiku, għandu jiġi introdott il-kunċett ta' fajl dwar varjetajiet ta' diversi mikro-organizmi. Dan għandu fl-istess waqt jiżgura li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jingħataw abbażi ta' kriterji oġġettivi ta' kwalità, sikurezza u effikaċja.
- (6) Il-miżuri previsti f'din id-Direttiva huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Prodotti Mediċinali Veterinarji,

ADOTTAT DIN ID-DIRETTIVA:

Artikolu 1

L-Anness I għad-Direttiva 2001/82/KE hu mibdul bit-test li jidher fl-Anness għal din id-Direttiva.

Artikolu 2

L-Istati Membri għandhom idahhlu fis-seħh il-liġijiet, ir-regolamenti u d-dispożizzjonijiet amministrattivi meħtieġa biex jikkonformaw ma' din id-Direttiva sa mhux aktar tard mis-6 ta' Settembru 2009. Għandhom jikkomunikaw minnufih lill-Kummissjoni t-test ta' dawn id-dispożizzjonijiet u t-tabella ta' korrelazzjoni bejn dawn id-dispożizzjonijiet u din id-Direttiva.

Meta l-Istati Membri jadottaw dawn id-dispożizzjonijiet, dawn għandhom ikollhom referenza għal din id-Direttiva jew għandhom ikunu akkumpanjati b'referenza bħal din fl-okkażjoni tal-pubblikazzjoni uffiċjali tagħhom. L-Istati Membri għandhom jistabbilixxu kif għandha ssir tali referenza.

⁽¹⁾ ĠU L 311, 28.11.2001, p. 1.

Artikolu 3

Din id-Direttiva għandha tidhol fis-sehh fl-20 jum wara dak tal-pubblikazzjoni tagħha f'Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea.

Artikolu 4

Din id-Direttiva hi indirizzata lill-Istati Membri.

Magħmula fi Brussell, 10 ta' Frar 2009.

Għall-Kummissjoni
Günter VERHEUGEN
Vici President

ANNEX

"ANNEX I

STANDARDS KIMIĊI, FARMAĊEWTIĊI U ANALITIĊI, TESTIJET TA' SIGUREZZA U RESIDWI, PROVI LI JSIRU QABEL DAWK KLINIĊI U KLINIĊI LI JIRRIĠWARDAW L-ITTESTJAR TA' PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI

WERREJ

INTRODUZZJONI U PRINĊIPJI ĠENERALI	17
TITOLU I	
REKWIŻITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI GĦAJR IL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI	18
PARTI 1: SOMMARJU TAD-DOKUMENT	18
A. INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA	18
B. SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT FIL-PAKKETT ..	18
Ċ. SOMMARJI DDETTALJATI U KRITIĊI	18
PARTI 2: FARMAĊEWTIKA (INFORMAZZJONI FIŻIKO-KIMIKA, BIJOLOĠIKA JEW MIKROBIJOLOĠIKA (KWALITÀ))	19
Prinċipji u rekwiżiti bażiċi	19
A. DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI	20
1. Id-dettalji kwalitattivi	20
2. It-terminologija użata	20
3. Id-dettalji kwantitattivi	20
4. Il-farmaċewtiċi ta' żvilupp	21
B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' PRODUZZJONI	21
Ċ. KONTROLL FUQ MATERJALI TA' BIDU	22
1. Ir-rekwiżiti ġenerali	22
1.1. Is-Sustanzi Attivi	22
1.1.1. Is-sustanzi attivi elenkati fil-farmokopej	23
1.1.2. Is-sustanzi attivi li ma jinsabux go farmokopea	24
1.1.3. Il-karatteristiċi fiżikokimiċi li jistgħu jaffettwaw il-bijodisponibilità	24
1.2. L-eċċipjenti	24
1.3. Is-sistemi ta' għeluq f'kontenitur	25
1.3.1. <i>Sustanza attiva</i>	25
1.3.2. <i>Il-prodott lest</i>	25
1.4. Is-sustanzi tal-orijini bijoloġiċi	25
D. TESTIJET TA' KONTROLL MAGĦMULA FI STADJI INTERMEDJARJI TAL-PROĊESS TAL-MANIFATTURA	26

E.	TESTIJET TAL-PRODOTT LEST	26
1.	Il-karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest	27
2.	L-identifikazzjoni u l-valutazzjoni tas-sustanza/i attiva/i	27
3.	L-identifikazzjoni u l-analiżi tal-komponenti ta' eċċipjenti	28
4.	It-testijiet dwar sikurezza	28
F.	TEST TA' STABBILTÀ	28
1.	Is-sustanza(i) attiva(i)	28
2.	Il-prodotti lesti	28
G.	INFORMAZZJONI OĦRA	29
PARTI 3:	SIGUREZZA U TESTIJET TA' RESIDWI	29
A.	Testijiet ta' Sigurezza	29
	KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJET	29
1.	L-identifikazzjoni preċiża tal-prodott u s-sustanza(i) attiva(i) tiegħu/tagħhom	29
2.	Il-farmakoloġija	30
2.1.	Il-farmakodinamika	30
2.2.	Il-farmakokinetika	30
3.	It-tossikoloġija	30
3.1.	It-tossicità ta' doża waħda	31
3.2.	It-tossicità ta' doża ripetuta	31
3.3.	It-tolleranza fl-ispeċi magħżula	32
3.4.	Tossicità riproduttiva inkluża t-tossicità ta' żvilupp	32
3.4.1.	<i>L-istudju dwar l-effetti fuq ir-riproduzzjoni</i>	32
3.4.2.	<i>L-istudju dwar it-tossicità ta' żvilupp</i>	32
3.5.	Il-ġenotossicità	32
3.6.	Il-karċinogeniċità	33
3.7.	L-eċċezzjonijiet	33
4.	Ir-rekwiżiti oħra	33
4.1.	L-istudji speċjali	33
4.2.	Il-proprjetajiet mikrobijoloġiċi ta' residwi	33
4.2.1.	<i>L-effetti potenzjali fuq il-flora tal-imsaren tal-bniedem</i>	33
4.2.2.	<i>L-effetti potenzjali fuq il-mikro-organizmi użati għall-ipproċessar industrijali tal-ikel</i>	33
4.3.	L-osservazzjonijiet fil-bnedmin	33
4.4.	L-iżvilupp ta' reżistenza	34
5.	Is-sikurezza tal-Utent	34

	6.	Il-valutazzjoni ambjentali tar-riskju	34
	6.1.	Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali tal-prodotti mediċinali veterinarji li ma jikkonsistux jew li jikkonsistu f'organizmi ġenetikament modifikati	34
	6.2.	Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għall-prodotti mediċinali veterinarji li għandhom jew li jikkonsistu f'organizmi ġenetikament modifikati	34
		KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI	34
	B.	Testijiet tar-residwi	35
		KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJIET	35
	1.	Introduzzjoni	35
	2.	Metabolizmu u kinetiċi residwi	36
	2.1.	Il-farmakokinetika (assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu, u tneħħija ta' ħmieġ)	36
	2.2.	It-tnaqqis ta' residwi	36
	3.	Il-metodu analitiku tar-residwu	36
		KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI	37
	1.	L-identifikazzjoni tal-prodott	37
PARTI 4:		PROVI LI JSIRU QABEL DAWK KLINIĊI U KLINIĊI	38
		KAPITOLU I: REKWIZITI TA' STUDJI LI JSIRU QABEL DAWK KLINIĊI	38
	A.	Farmakoloġija	38
	A.1.	Il-farmakodinamika	38
	A.2.	L-iżvilupp ta' reżistenza	38
	A.3.	Il-farmakokinetika	38
	B.	Tolleranza fl-ispeċi magħżula ta' animali	39
		KAPITOLU II: REKWIZITI KLINIĊI	39
	1.	Il-prinċipji ġenerali	39
	2.	It-twettiq tal-provi kliniċi	40
		KAPITOLU III: DETTALJI U DOKUMENTI	40
	1.	Ir-riżultati ta' provi li jsiru qabel dawk kliniċi	40
	2.	Ir-riżultati tal-provi kliniċi	41
		TITOLU II	
		REKWIZITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI	43
PARTI 1:		SOMMARJU TAD-DOKUMENT	43
	A.	INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA	43
	B.	SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT FIL-PAKKETT	43
	Ċ.	SOMMARJI DDETTALJATI U KRITIĊI	43

PARTI 2:	INFORMAZZJONI KIMIKA, FARMAĊEWTIKA U BIJOLOĠIKA/MIKROBIJOLOĠIKA (KWALITÀ) . . .	44
A.	DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI	44
1.	Id-dettalji kwalitattivi	44
2.	‘Terminoloġija tas-soltu’	44
3.	Id-dettalji kwantitattivi	45
4.	Il-prodott ta’ żvilupp	45
B.	DESKRIZZJONI TAL-METODU TA’ PRODUZZJONI	45
Ċ.	PRODUZZJONI U KONTROLL TA’ MATERJALI TA’ BIDU	45
1.	Materjali ta’ bidu elenkati fil-Farmakopej	46
2.	Il-materjali ta’ bidu mhux elenkati fil-farmakopei	46
2.1.	Il-materjali ta’ bidu b’origini bijoloġika	46
2.2.	Il-materjali ta’ bidu ta’ origini mhux bijoloġika	47
D.	TESTIJET TA’ KONTROLL MATUL IL-PROĊESS TA’ MANIFATTURA	47
E.	TESTIJET TA’ KONTROLL TAL-PRODOTT LEST	48
1.	Il-karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest	48
2.	L-identifikazzjoni ta’ sustanza(i) attiva(i)	48
3.	L-isem tal-lott jew il-qawwa	48
4.	L-identifikazzjoni u l-valutazzjoni ta’ awżiljari	48
5.	L-identifikazzjoni u analiżi tal-komponenti tal-eċċipjenti	48
6.	Testijiet ta’ sigurezza	48
7.	It-testijiet dwar sterilità u purità	48
8.	L-umdità residwali	49
9.	L-inattivazzjoni	49
F.	KONSISTENZA MINN LOTT GĦAL LOTT	49
G.	TESTIJET TA’ STABBILTÀ	49
H.	INFORMAZZJONI OHRA	49
PARTI 3:	TESTIJET TA’ SIGUREZZA	49
A.	INTRODUZZJONI U REKWIŻITI ĠENERALI	49
B.	TESTIJET TAL-LABORATORJU	50
1.	Is-sigurezza tal-ġhoti ta’ doża waħda	50
2.	Is-sigurezza tal-ġhoti ta’ darba b’doża eċċessiva	50
3.	Is-sigurezza għal meta tingħata b’mod ripetut doża waħda	50
4.	L-eżaminazzjoni tal-imġiba riproduttiva	51
5.	L-eżaminazzjoni ta’ funzjonijiet immunoloġiċi	51
6.	Ir-rekwiżiti speċjali għall-vaċċini hajjin	51
6.1.	It-tixrid tal-varjetà tal-vaċċin	51
6.2.	It-tixrid fl-annimal imlaqqam	51

6.3.	Ir-riverżjoni għal virulenza ta' vaċċini attenwati	51
6.4.	Il-proprietajiet bijoloġiċi tal-varjetà tal-vaċċin	51
6.5.	It-tagħqid mill-ġdid jew l-assortiment ġenomiku mill-ġdid ta' varjetajiet ta' mikro-organizmi	51
7.	Is-sigurezza tal-utent	51
8.	L-istudju tar-residwi	52
9.	L-interazzjonijiet	52
Ċ.	STUDJI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ	52
D.	VALUTAZZJONI TAR-RISKJU AMBJENTALI	52
E.	VALUTAZZJONI MEHTIEĠA GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI LI GĦANDHOM JEW LI JIKKONSISTU F'ORGANIŻMI ĠENETIKAMENT MODIFIKATI	53
PARTI 4:	TESTIJIET TA' EFFIKAĊJA	53
	KAPITOLU I	53
	1. Il-prinċipji ġenerali	53
	2. Eżekuzzjoni tal-provi	53
	KAPITOLU II	53
	A. Rekwiżiti ġenerali	53
	B. Provi tal-Laboratorju	54
	Ċ. Provi fil-post	54
PARTI 5:	DETTALJI U DOKUMENTI	55
	A. INTRODUZZJONI	55
	B. STUDJI TAL-LABORATORJU	55
	Ċ. STUDJI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ	56
PARTI 6:	REFERENZI BIBLIJOGRAFIĊI	57
TITOLU III		
	REKWIŻITI GĦALL-APPLIKAZZJONIJIET TA' AWTORIZZAZZJONI SPECIFIKA GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ	57
	1. Il-prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi	57
	2. Prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi simili	57
	3. Użu mediċinali veterinarju stabbilit sew	58
	4. Il-prodotti mediċinali veterinarji mgħaqqda	59
	5. L-applikazzjonijiet informati ta' kunsens	59
	6. Id-dokumentazzjoni għal applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali	59
	7. L-Aplikazzjonijiet imhallta għall-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq	59
TITOLU IV		
	REKWIŻITI GĦALL-APPLIKAZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ TA' PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI PARTIKOLARI	59
	1. PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOĠIĊI	60
	2. PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI OMEOPATIĊI	60

INTRODUZZJONI U PRINĊIPI ĠENERALI

- (1) Id-dettalji u d-dokumenti li jakkumpanjaw applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq skont l-Artikoli 12 u 13d għandhom jiġu pprezentati skont ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness u għandhom jikkunsidraw il-linji gwida ppubblikati mill-Kummissjoni f'*Ir-Regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea*, Volum 6 B, Notifika lill-applikanti, Prodotti Mediċinali Veterinarji, Prezentazzjoni u Kontenut tad-Fajl.
- (2) Fil-gbir tal-fajl għall-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, l-applikanti għandhom jikkunsidraw ukoll l-istat korrenti tal-għerf mediċinali veterinarju u l-linji gwida xjentifiċi relatati mal-kwalità, is-sigurezza u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali veterinarji ppubblikati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (Aġenzija) u l-linji gwida farmaċewtiċi Komunitarji l-oħra ppubblikati mill-Kummissjoni f'volumi differenti ta' *Ir-regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea*.
- (3) Huma applikabbli għal prodotti mediċinali veterinarji għajr il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, fir-rigward tal-kwalità (farmaċewtika) parti (testijiet fiżjokimiċi, bijoloġiċi u mikrobijoloġiċi) tal-fajl, il-monografiji kollha rilevanti inklużi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea. Għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, fir-rigward tal-partijiet tal-fajl dwar il-kwalità, is-sigurezza u l-effikaċja, huma applikabbli l-monografiji kollha rilevanti inklużi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea.
- (4) Il-proċess ta' manifattura għandu jikkonforma mar-rekwiżiti tad-Direttiva tal-Kummissjoni 91/412/KEE ⁽¹⁾ li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji gwida dwar il-prattika ta' manifattura tajba tal-prodotti mediċinali veterinarji u mal-prinċipji u l-linji gwida ta' Prattika Tajba ta' Manifattura (PTM) ippubblikati mill-Kummissjoni f'*Ir-Regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea*, Volum 4.
- (5) L-informazzjoni kollha li hi rilevanti għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat għandha tkun inkluża fl-applikazzjoni, kemm jekk favorevoli għall-prodott kif ukoll jekk le. B'mod partikolari, id-dettalji rilevanti kollha għandhom jingħataw dwar xi test jew prova mhux mitmuma jew abbandunata dwar il-prodott mediċinali veterinarju.
- (6) Testijiet farmaċewtiċi, tossikoloġiċi, ta' residwi u ta' sigurezza għandhom isiru skont id-dispożizzjonijiet relatati mal-Prattika Tajba ta' Laboratorju (PTL) stabbilita mid-Direttiva tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill 2004/10/KE ⁽²⁾ u d-Direttiva tal-Parlament Ewropew u Kunsill 2004/9/KE ⁽³⁾.
- (7) L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-esperimenti kollha fuq l-annimali jsiru skont id-Direttiva tal-Kunsill 86/609/KEE ⁽⁴⁾.
- (8) Biex isir monitoraġġ tal-valutazzjoni tar-riskju/benefiċċju, kwalunkwe informazzjoni ġdida li mhix fl-applikazzjoni oriġinali u l-informazzjoni kollha dwar farmakovigilanza għandha tiġi sottomessa lill-awtorità kompetenti. Wara li tingħata l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, kull bdil fil-kontenut tal-fajl għandu jiġi pprezentat lill-awtoritajiet kompetenti skont ir-Regolamenti tal-Kummissjoni (KE) Nru 1084/2003 ⁽⁵⁾ jew (KE) Nru 1085/2003 ⁽⁶⁾ għall-prodotti mediċinali veterinarji awtorizzati kif iddefinit fl-Artikolu 1 ta' dawn ir-Regolamenti, rispettivament.
- (9) Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali konness mar-rilaxx ta' prodotti mediċinali veterinarji li għandhom jew jikkonsistu minn Organizmi Ġenetikament Modifikati (GMOs) skont it-tifsira tal-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/18/KE ⁽⁷⁾ tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill għandhom ikunu pprovdu ti fil-fajl. L-informazzjoni għandha tkun ipprezentata skont id-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2001/18/KE u r-Regolament tal-Parlament Ewropew u l-Kunsill (KE) Nru 726/2004 ⁽⁸⁾, filwaqt li tikkunsidra dokumenti ta' linji gwida ppubblikati mill-Kummissjoni.

⁽¹⁾ ĠU L 228, 17.8.1991, p. 70.

⁽²⁾ ĠU L 50, 20.2.2004, p. 44.

⁽³⁾ ĠU L 50, 20.2.2004, p. 28.

⁽⁴⁾ ĠU L 358, 18.12.1986, p. 1.

⁽⁵⁾ ĠU L 159, 27.6.2003, p. 1.

⁽⁶⁾ ĠU L 159, 27.6.2003, p. 24.

⁽⁷⁾ ĠU L 106, 17.4.2001, p. 1.

⁽⁸⁾ ĠU L 136, 30.4.2004, p. 1.

(10) Jista' japplika approċċ aktar flessibbli fil-każijiet tal-applikazzjonijiet ta' awtorizzazzjonijiet ghat-tqeghid fis-suq għall-prodotti mediċinali veterinarji għall-ispeċi tal-annimali u indikazzjonijiet li jirrappreżentaw setturi iżgħar tas-suq. F'każijiet bħal dawn, għandhom jiġu kkunsidrati linji gwida xjentifiċi rilevanti u/jew parir xjentifiku.

L-Anness hu maqsum f'erba' titoli:

It-Titolu I jiddeskrivi r-rekwiżiti standardizzati għall-applikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali veterinarji għajr il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

It-Titolu II jiddeskrivi r-rekwiżiti standardizzati għall-applikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

It-Titolu III jiddeskrivi tipi speċifiċi ta' fajls u ta' rekwiżiti għall-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq.

It-Titolu IV jiddeskrivi r-rekwiżiti tal-fajl għal tipi partikolari ta' prodotti mediċinali veterinarji.

TITOLU I

REKWIŻITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI GĦAJR IL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI

Ir-rekwiżiti li ġejjin għandhom japplikaw għal prodotti mediċinali veterinarji għajr il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, għajr jekk iddefinit mod ieħor fit-Titolu III.

PARTI 1: SOMMARJU TAD-DOKUMENT

A. INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA

Il-prodott mediċinali veterinarju, li hu soġġett għall-applikazzjoni, għandu jkun identifikat b'ismu u bl-isem tas-sustanza(i) attiva(i), flimkien mal-qawwa, il-forma farmaċewtika, il-mod u l-metodu ta' kif jingħata (ara l-Artikolu 12(3)(f) tad-Direttiva) u deskrizzjoni tal-preżentazzjoni finali tal-prodott, li tinkludi l-pakkett, it-tikketta u l-fuljett fil-pakkett (ara l-Artikolu 12(3)(1) tad-Direttiva).

L-isem u l-indirizz tal-applikant għandhom jingħataw, flimkien mal-isem u l-indirizz tal-manifatturi u tas-siti involuti fl-istadji differenti tal-manifattura, l-ittestjar u r-rilaxx (inkluż il-manifattur tal-prodott lest u l-manifattur(i) tas-sustanza(i) attiva(i), u meta rilevanti l-isem u l-indirizz tal-importatur.

L-applikant għandu jidentifika n-numru u t-titli ta' volumi ta' identifikazzjoni mibgħuta b'sostenn għall-applikazzjoni u jindika liema kampjuni, jekk ikun hemm, ikunu pprovduti wkoll.

Anness mal-informazzjoni amministrattiva għandu jkun hemm dokument li juri li l-manifattur hu awtorizzat li jipproduċi l-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati, kif iddefinit fl-Artikolu 44, flimkien ma' lista ta' pajjiżi fejn l-awtorizzazzjoni tkun giet mogħtija, kopji tas-sommarji kollha tal-karatteristiċi tal-prodott skont l-Artikolu 14 kif approvat mill-Istati Membri u lista ta' pajjiżi fejn l-applikazzjoni tkun giet ippreżentata jew irrifjutata.

B. SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT FIL-PAKKETT

L-applikant għandu jipproponi sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, skont l-Artikolu 14 ta' din id-Direttiva.

Test propost ghat-tikketta ghat-tqeghid dirett fil-pakkett u fuq barra għandu jkun ipprovdut skont it-Titolu V ta' din id-Direttiva, flimkien ma' fuljett fil-pakkett fejn jinhtieg li jkun hemm wiehed skont l-Artikolu 61. Barra minn hekk, l-applikant għandu jipprovi kampjun jew kampjuni jew finti tal-preżentazzjoni(jiet) finali tal-prodott mediċinali veterinarju tal-anqas b'wahda mil-lingwi uffiċjali tal-Unjoni Ewropea; il-finta tista' tiġi pprovduta bl-iswed jew bl-abjad u b'mod elettroniku fejn ftehim prijoritarju jkun gie akkwistat mingħand l-awtorità kompetenti.

Ċ. SOMMARJI DDETTALJATI U KRITIĊI

Skont l-Artikolu 12(3), sommarji ddettaljati u kritiċi għandhom jiġu pprovduti dwar ir-riżultati tat-testijiet farmaċewtiċi (fiżjokimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi), tat-testijiet għas-sigurezza u tat-testijiet ta' residwu, tal-provi li jsiru qabel daww kliniċi u kliniċi u tat-testijiet li jivvalutaw ir-riskji potenzjali maħluqa mill-prodott mediċinali veterinarju għall-ambjent.

Kull sommarju ddettaljat u kritiku għandu jkun ippreparat fid-dawl tal-qagħda tal-għerf xjentifiku fil-hin tal-preżentazzjoni tal-applikazzjoni. Hu għandu jkollu valutazzjoni tad-diversi testijiet u provi, li tikkostitwixxi l-fajl ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u għandu jindirizza l-punti kollha rilevanti għall-valutazzjoni tal-kwalità, is-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju. Hu għandu jagħti riżultati ddettaljati dwar it-testijiet u l-provi ppreżentati u referenzi biblijografici preċiżi.

Id-dejta kollha importanti għandha tingabar f'sommarju f'appendiċi, kull meta possibbli f'forma ta' skeda jew grafika. Is-sommarji ddettaljati u kritiċi u l-appendiċi għandu jkollhom referenzi inkroċċjati preċiżi għall-informazzjoni li tkun tinsab fid-dokumentazzjoni prinċipali.

Is-sommarji ddettaljati u kritiċi għandhom ikunu ffirmati u ddatati, u għandha tinhemeż informazzjoni dwar il-kompetenza edukattiva, it-taħriġ u l-esperjenza professjonali tal-awtur. Ir-relazzjoni professjonali tal-awtur mal-applikant għandha tiġi ddikjarata.

Fejn is-sustanza attiva għet inkluża fil-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem awtorizzat skont ir-rekwiżiti tal-Anness I għad-Direttiva tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill 2001/83/KE ⁽¹⁾ s-sommarju ġenerali dwar il-kwalità previst fil-Modulu 2, Taqsima 2.3 tal-Anness jista' jiehū post is-sommarju li jirrigwardja d-dokumentazzjoni relatata mas-sustanza attiva jew mal-prodott, kif xieraq.

Fejn l-awtorità kompetenti avżat pubblikament li l-informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika/mikrobijoloġika għall-prodott lest għandha mnejn tiġi inkluża fil-fajl bil-format biss tad-Dokument Tekniku Komuni (CTD), is-sommarju ddettaljat u kritiku dwar ir-riżultati tat-testijiet farmaċewtiċi jista' jiġi ppreżentat fil-format tas-sommarju ġenerali dwar il-kwalità.

Fil-każ ta' applikazzjoni għall-ispeċijiet ta' annimali jew għall-indikazzjonijiet li jirrappreżentaw setturi iżgħar tas-suq, is-sommarju ġenerali dwar il-kwalità jista' jintuża mingħajr il-ftehim minn qabel tal-Awtoritajiet Kompetenti.

PARTI 2: FARMAĊEWTIKA (INFORMAZZJONI FIŻIKO-KIMIKA, BIJOLOĠIKA JEW MIKROBIJOLOĠIKA (KVALITÀ))

Prinċipji u rekwiżiti bażiċi

Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-ewwel inċiż tal-Artikoli 12(3)(j) għandhom jintbagħtu skont ir-rekwiżiti li ġejjin.

Id-dejta farmaċewtika (fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika) għandha tkun inkluża għas-sustanza(i) attiva(i) u fl-informazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju lest dwar il-proċess ta' manifattura, il-karatterizzazzjoni u l-proprietajiet, il-proċeduri ta' kontroll tal-kwalità u r-rekwiżiti, l-istabbiltà kif ukoll deskrizzjoni tal-kompożizzjoni, l-iżvilupp u l-preżentazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju.

Huma applikabbli l-monografiji kollha, inklużi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas tagħha, tal-Istat Membru.

Il-proċeduri kollha tat-testijiet għandhom jissodisfaw il-kriterji għall-analiżi u l-kontroll tal-kwalità tal-materjali ta' bidu u tal-prodott lest u għandhom jikkunsidraw linji gwida u rekwiżiti stabbiliti. Ir-riżultati tal-istudji ta' validazzjoni għandhom ikunu provduti.

Il-proċeduri kollha tat-testijiet għandhom ikunu preċiżament iddettaljati biżżejjed biex ikunu riproduċibbli ftestijiet ta' kontroll, magħmula fuq talba tal-awtorità kompetenti; kull apparat u tagħmir speċjali li jista' jintuża għandu jkun deskritt f'dettall adegwat, possibbilment b'dijagramma miegħu. Il-formoli tar-reagenti tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati, jekk meħtieġ, bil-metodu ta' preparazzjoni. Fil-każ ta' proċeduri dwar l-ittestjar inklużi fil-Farmakopea Ewropea jew il-farmakopea ta' Stat Membru, din id-deskrizzjoni tista' tkun issostitwita b'referenza ddettaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

Meta rilevanti, għandu jintuża materjal ta' referenza kimika u bijoloġika tal-Farmakopea Ewropea. Preparazzjonijiet u standards ta' referenza oħra użati, għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall.

⁽¹⁾ ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67.

Fkazzijiet fejn is-sustanza attiva għet inkluża fil-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem awtorizzat skont ir-rekwiżiti tal-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE l-informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika/mikrobijoloġika prevista fil-Modulu 3 ta' din id-Direttiva tista' tiegħu post id-dokumentazzjoni relatata mas-sustanza attiva jew mal-prodott lest, kif xieraq.

L-informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika/mikrobijoloġika għas-sustanza attiva jew il-prodott lest tista' tiġi inkluża fil-fajl b'format biss tas-CTD fejn l-awtorità kompetenti pubblikament habbret din il-possibbiltà.

Fil-każ ta' applikazzjoni għall-ispeċijiet ta' annimali jew għall-indikazzjonijiet li jirrapprezentaw setturi iżgħar tas-suq, is-sommarju generali dwar il-kwalità jista' jintuża mingħajr il-ftehim minn qabel tal-Awtoritajiet Kompetenti.

A. DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI

1. Id-dettalji kwalitattivi

'Dettalji kwalitattivi' tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali għandhom ifissru d-denominazzjoni jew id-deskrizzjoni ta':

- is-sustanza(i) attiva(i);
- il-kostitwenti tal-eċċipjenti, tkun xi tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità uzata, inklużi l-materja koloranti, il-preżervattivi, l-awżiljari, l-istabbilizzaturi, dawk li jhaxxnu, l-emulsifikanti, is-sustanzi li jagħtu t-togħma jew aromatiċi;
- il-kostitwenti, maħsuba biex jinbelgħu jew li jingħataw b'xi mod ieħor lill-annimali, tal-qoxra ta' barra tal-kapsoli tal-prodotti mediċinali veterinarji, bħalma huma l-kapsoli, il-kapsoli tal-ġelatina.

Dawn id-dettalji għandhom ikunu supplimentati b'kull dejta rilevanti li tikkonċerna l-ippakkjar immedjat u jekk rilevanti l-ippakkjar sekondarju u, meta adatt, il-metodu ta' kif jingħalaq, flimkien ma' dettalji ta' apparati li bihom il-prodott mediċinali se jintuża jew jiġi se jingħata u li se jkunu fornuta mal-prodott mediċinali.

2. It-terminoloġija uzata

It-terminoloġija uzata li għandha tintuża biex tiddekrivi l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji, għandha tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet l-oħra tal-Artikolu 12(3)(c):

- fir-rigward ta' kostitwenti li jidhru fil-*Farmakopa Ewropea*, jew, fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' wiehed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fl-intestatura tal-monografija inkwistjoni, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata,
- dwar kostitwenti oħra, l-isem komuni internazzjonali (INN) irrakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO), li jista' jkun flimkien ma' isem komuni ieħor, jew, fin-nuqqas ta' dawn, id-denominazzjoni xjentifika eżatta; il-kostitwenti li ma għandhomx isem komuni internazzjonali jew denominazzjoni xjentifika eżatta għandhom ikunu deskritti minn dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex kienu preparati, issupplimentata, meta adatt, b'dettalji rilevanti oħra,
- dwar materja koloranti, denominazzjoni bil-kodiċi 'E' assenjata lilhom fid-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE ⁽¹⁾.

3. Id-dettalji kwantitattivi

3.1. Biex jingħataw 'dettalji kwantitattivi' tas-sustanzi attivi kollha tal-prodotti mediċinali veterinarji, huwa meħtieġ, skont il-forma farmaċewtika kkonċernata, li tkun speċifikata l-massa, jew in-numru ta' unitajiet ta' attività bijoloġika, jew għal kull unità ta' doża jew għal kull unità ta' massa jew volum, ta' kull sustanza attiva.

⁽¹⁾ ĠU L 11, 14.1.1978, p. 18.

Unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom ikunu użati għal sustanzi, li ma jistgħux ikunu definiti kimikament. Meta Unità Internazzjonali ta' attività bojoloġika għet iddefinita mill-Organizzazzjoni Dinjija għas-Saħħa, din għandha tintuża. Meta ebda Unità Internazzjonali ma għet definita, l-unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom jiġu espressi b'tali mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tas-sustanzi billi jintużaw meta applikabbli l-Unitajiet tal-Farmakopea Ewropea.

Kull meta possibbli, attività bijoloġika għal kull unità ta' massa jew volum għandha tkun indikata. Din l-informazzjoni għandha tkun issupplimentata:

- dwar preparazzjonijiet ta' doża wahda, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva fil-kontenitur ta' unità, waqt li jitqies il-volum użabbli tal-prodott, wara r-rikostituzzjoni, meta adatt,
- dwar prodotti mediċinali veterinarji li jkunu amministrati permezz ta' qtar, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bijoloġika għal kull sustanza attiva kontenuta f'kull qatra jew kontenuta fin-numru ta' qtar li jikkorrispondu għal 1 ml jew 1 g tal-preparazzjoni,
- dwar ġuleppi, emulsjonijiet, preparazzjonijiet imrammla u forom farmaċewtiċi oħra li għandhom jingħataw fi kwantitajiet imkejla, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva għal kull kwantità mkejla.

3.2. Sustanzi attivi preżenti fil-forma ta' komposti jew derivattivi għandhom ikunu deskritti kwantitattivament bil-massa totali tagħhom, u jekk meħtieġ jew rilevanti, bil-massa tal-entità jew entitajiet attiva/i tal-molekuli.

3.3. Għal prodotti mediċinali veterinarji li għandhom sustanza attiva, li hi s-suġġett ta' applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fi kwalunkwe Stat Membru għall-ewwel darba, id-dikjarazzjoni kwantitattiva ta' sustanza attiva, li hi melh jew idrat għandha tiġi sistematikament espressa f'termini tal-massa tal-entità jew l-entitajiet attivi fil-molekula. Il-prodotti mediċinali veterinarji kollha sussegwentement awtorizzati fl-Istati Membri għandu jkollhom il-kompożizzjoni kwantitattiva tagħhom dikjarata bl-istess mod għall-istess sustanza attiva.

4. Il-farmaċewtiċi ta' żvilupp

Għandha tingħata spjegazzjoni rigward l-għażla tal-kompożizzjoni, il-kostitwenti, l-ippakkjar immedjat, aktar ippakkjar possibbli, l-ippakkjar fuq barra jekk rilevanti, il-funzjoni intenzjonata tal-eċċipjenti fil-prodott lest u l-metodu ta' manifattura tal-prodott lest. Din l-ispejgazzjoni għandha tkun sostnuta b'deġta xjentifika dwar farmaċewtiċi ta' żvilupp. L-eċċess, b'ġustifikazzjoni għalih, għandu jkun iddikjarat. Il-karatteristiċi mikrobijoloġiċi (il-purità mikrobijoloġika u l-attività antimikrobika) u l-istruzzjonijiet ta' użu għandhom jagħtu prova li huma xierqa għall-użu intenzjonat tal-prodott mediċinali veterinarju kif speċifikat fil-fajl ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' PRODUZZJONI

Għandhom jiġu pprovduti l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull manifattur u kull sit propost ta' produzzjoni jew faċilità involuta fil-manifattura u fl-ittestjar.

Id-deskrizzjoni tal-metodu tal-manifattura li jkun mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 12(3)(d), għandha tkun abbozzata b'mod li tagħti sommarju adegwat tan-natura tal-operazzjonijiet li saru.

Għal dan l-iskop għandha tinkludi mill-inqas:

- li jissemew l-istadi diversi tal-manifattura, biex tkun tista' issir valutazzjoni dwar jekk il-proċessi użati fil-produzzjoni tal-forma farmaċewtika jkunux iproduċew bidla hażina fil-kostitwenti,
- fil-każ ta' manifattura kontinwa, dettalji kompleti li jikkonċernaw prekawzjonijiet meħuda biex tiġi assicurata l-omogeneità tal-prodott lest,

- il-formola attwali tal-manifattura, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha użati, il-kwantitajiet ta' eċċipjenti, madankollu, jinghataw f'termini approssimattivi safejn il-forma farmaċewtika tagħmel dan meħtieġ; għandha tissemma kull sustanza li tista' tghib fil-kors tal-produzzjoni; kull eċċess għandu jkun indikat u ġustifikat,
- dikjarazzjoni dwar l-istadij ta' manifattura fejn it-teħid ta' kampjuni jitwettaq għal testijiet ta' kontroll ta' waqt il-proċess u l-limiti applikati, fejn dejta oħra fid-dokumenti li jappoġġaw l-applikazzjoni juru li testijiet bħal dawn huma meħtieġa għall-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest,
- l-istudji sperimentali li jivvalidaw il-proċess ta' manifattura u fejn adatt proċess ta' skema ta' validazzjoni għall-iskala ta' produzzjoni tal-lottijiet.
- għall-prodotti sterili, fejn ma jintużawx kundizzjonijiet standard ta' sterilizzazzjoni mhux farmakopea, id-dettalji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew il-proċeduri aseptiċi użati.

Ċ. KONTROLL FUQ MATERJALI TA' BIDU

1. Ir-rekwiżiti ġenerali

Għall-għanijiet ta' dan il-paragrafu, 'materjali ta' bidu' għandhom ifissru l-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali veterinarju u, jekk ikun meħtieġ, tal-kontenitur tiegħu inkluż kif ikun inghalaq, kif imsemmi f'Taqsim A, punt 1, hawn fuq.

Il-fajl għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet u l-informazzjoni dwar it-testijiet li għandhom isiru għal kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali ta' bidu.

It-testijiet ta' rutina magħmula fuq kull lott ta' materjali ta' bidu jridu jkunu kif iddikjarati fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Jekk jintużaw testijiet barra minn dawk imsemmija fil-farmakopea, dawn għandhom ikunu ġġustifikati billi tinghata prova li l-materjali ta' bidu jissodisfaw il-htigijiet ta' din il-farmakopea.

Fejn jinhareġ Ċertifikat ta' Adattabilità mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Sahha għal materjal ta' bidu, sustanza jew eċċipjent, dan iċ-Ċertifikat jikkostitwixxi r-referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea.

Fejn issir referenza għal Ċertifikat ta' Adattabilità, il-manifattur għandu jagħti assigurazzjoni bil-miktub lill-applikant li l-proċess ta' manifattura ma ġiex immodifikat mill-ghoti taċ-ċertifikat ta' adattabilità mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità ta' Mediċini u għall-Kura tas-Sahha.

Ċertifikati ta' Analizi għandhom ikunu pprezentati għall-materjali ta' bidu biex tinwera l-komformità mal-ispeċifikazzjoni ddefinita.

1.1. Is-Sustanzi Attivi

Għandhom jiġu indikati l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull manifattur u kull sit propost ta' produzzjoni jew faċilità involuta fil-manifattura u fl-ittestjar ta' sustanza attiva.

Għal sustanza attiva ddefinita b'mod shih, il-manifattur tas-sustanza attiva jew l-applikant jista' jirringa biex l-informazzjoni segwenti tkun mogħtija f'dokument separat direttament lill-awtoritajiet kompetenti mill-manifattur tas-sustanza attiva bħala Fajl ta' Referenza tas-Sustanza Attiva:

- (a) id-deskrizzjoni dettaljata tal-proċess ta' manifattura;
- (b) id-deskrizzjoni tal-kontroll ta' kwalità matul il-manifattura;
- (ċ) id-deskrizzjoni tal-validazzjoni tal-proċess.

F'dan il-każ, il-manifattur għandu jagħti xorta waħda lill-applikant id-dejta kollha magħrufa li tista' tkun meħtieġa biex dan tal-aħħar jiehu responsabbiltà għall-prodott mediċinali veterinarju. Il-manifattur għandu jikkonferma bil-miktub lill-applikant li għandu jassigura konsistenza minn lott għal lott u li ma jiġux immodifikati l-proċess ta' manifattura jew l-ispeċifikazzjonijiet mingħajr ma jiġi infurmat l-applikant. Id-dokumenti u d-dettalji li jappoġġaw l-applikazzjoni għal tali bidla għandhom jingħataw lill-awtoritajiet kompetenti dawn id-dokumenti u d-dettalji għandhom ukoll jiġu fornuti lill-applikant fejn huma jikkonċernaw il-parti tal-applikant fil-Fajl ta' Referenza tas-Sustanza Attiva.

Barra minn hekk, għandha tingħata fejn ma jkunx disponibbli Ċertifikat ta' Adattabilità għas-sustanza attiva l-informazzjoni dwar il-metodu ta' manifattura, dwar il-kontroll tal-kwalità u dwar l-impuritajiet kif ukoll evidenza tal-istruttura molekulari:

- (1) L-informazzjoni dwar il-proċess ta' manifattura għandha tinkludi deskrizzjoni tal-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva li jirrappreżenta l-impenn tal-applikant għall-manifattura tas-sustanza attiva. Il-materjali kollha meħtieġa biex tiġi/jiġu mmanifatturata/i s-sustanza(i) attiva(i) għandhom jiġu elenkati, u jiġi identifikat fejn kull materjal huwa użat fil-proċess. Informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' dawn il-materjali għandha tiġi pprovduta. Informazzjoni li turi li l-materjali jissodisfaw standards li huma adatti għall-użu intiz tagħhom għandha tiġi pprovduta.
- (2) L-informazzjoni dwar il-kontroll tal-kwalità għandu jkollha testijiet (inklużi kriterji ta' aċċettazzjoni) imwettqa f'kull pass kritiku, informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' intermedjati u l-proċess ta' validazzjoni u/jew studji ta' valutazzjoni kif xieraq. Fejn xieraq din għandha wkoll ikollha dejta ta' validazzjoni għal metodi analitiċi applikati għas-sustanza attiva.
- (3) L-informazzjoni dwar l-impuritajiet għandha tindika l-impuritajiet li jistgħu jibassru flimkien mal-livelli u n-natura tal-impuritajiet osservati. Din għandha wkoll ikollha informazzjoni dwar is-sigurezza ta' dawn l-impuritajiet fejn rilevanti.
- (4) Għal prodotti bijoteknoloġiċi mediċinali veterinarji, l-evidenza tal-istruttura molekulari għandha tinkludi s-sikwenza skematika tal-amino aċidi u tal-massa relattiva molekulari.

1.1.1. Is-sustanzi attivi elenkati fil-farmakopej

Il-monografiji ġenerali u speċifiċi tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabbli għas-sustanzi attivi kollha li jidhru fiha.

Kostitwenti li jissodisfaw il-htigijiet tal-Farmakopea Ewropea jew tal-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri għandhom jitqiesu li jikkonformaw biżżejjed mal-Artikolu 12(3)(i). F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi u l-proċeduri analitiċi għandha tkun issostitwita f'kull taqsima rilevanti b'referenza xierqa għall-farmakopea inkwistjoni.

Fkażijiet meta speċifikazzjoni kontenuta f'monografija tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru hi insuffiċjenti biex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet iktar adatti mingħand l-applikant, inklużi dwar il-limiti għall-impuritajiet speċifiċi bi proċeduri validati ta' testijiet.

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jinfurmaw lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni. It-titolari tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprovi lill-awtoritajiet ta' dik il-farmakopea bid-dettalji tal-insuffiċjenza allegata u bl-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali applikati.

Fin-nuqqas ta' monografija ta' Farmakopea Ewropea għal sustanza attiva, u fejn is-sustanza attiva hi deskritta fil-farmakopea tal-Istat Membru, tista' tiġi applikata din il-monografija.

Fkażijiet fejn sustanza attiva mhix deskritta la fil-Farmakopea Ewropea u lanqas fil-farmakopea ta' Stat Membru, konformità mal-monografija tal-farmakopea ta' pajjiż terz hi aċċettabbli jekk tiġi pprovata l-adattabilità tagħha; f'każijiet bħal dawn, l-applikant għandu jissottometti kopja tal-monografija flimkien ma' traduzzjoni fejn meħtieġ. Għandha tiġi pprezentata id-dejta li turi l-abilità tal-monografija li tikkontrolla adegwament il-kwalità tas-sustanza attiva.

1.1.2. Is-sustanzi attivi li ma jinsabux go farmakopea

Il-kostitwenti li ma jinsabux go farmakopea għandhom jiġu deskritti fil-forma ta' monografija bl-intestaturi li ġejjin:

- (a) l-isem tal-kostitwent, li jissodisfa r-rekwiziti tat-Taqsima A il-punt 2, għandu jkun supplimentat b'kull sinonimu kummerċjali jew xjentifiku,
- (b) id-definizzjoni tas-sustanza, preskritta f'forma simili għal dik użata fil-Farmakopea Ewropea, għandha tkun akkumpanjata b'kull evidenza li sservi ta' spjega meħtieġa, speċjalment dwar l-istruttura molekulari. Meta sustanzi jistgħu jkunu deskritti biss bil-metodu tal-manifattura tagħhom, id-deskrizzjoni għandha tkun dettaljata biżżejjed biex tikkaratterizza sustanza li hi kostanti kemm fil-kompożizzjoni kif ukoll fl-effetti tagħha;
- (c) il-metodi ta' identifikazzjoni jistgħu jkunu deskritti fil-forma ta' tekniki kompleti bħalma jintużaw fil-produzzjoni tas-sustanza, u fil-forma ta' testijiet li għandhom isiru b'rutina;
- (d) it-testijiet għall-purità għandhom ikunu deskritti f'relazzjoni għal kull impurità li tista' titbassar minn qabel, speċjalment dawk li jistgħu jkollhom effett hażin, u jekk meħtieġ, dawk li, b'kunsiderazzjoni għat-tagħqid ta' sustanzi li għalihom l-applikazzjoni tirreferi, jistgħu jaffettwaw hażin l-istabbiltà tal-prodott mediċinali jew jgħawġu r-rizultati analitiċi;
- (e) it-testijiet u l-limiti għal parametri ta' kontroll rilevanti għall-prodott lest, bħalma huma d-daqs tal-partikula u l-isterilità għandhom jiġu deskritti u l-metodi għandhom jiġu vvalutati fejn meħtieġ.
- (f) dwar sustanzi kumplessi li joriginaw mill-pjanti jew l-annimali, għandha ssir distinzjoni bejn il-każ meta effetti farmakoloġiċi multipli jgħolqu l-bżonn ta' kontroll kimiku, fiżiku jew bijoloġiku tal-komponenti prinċipali, u l-każ ta' sustanzi li jkun fihom grupp wiehed jew aktar ta' prinċipji li għandhom l-istess attività, li dwarhom metodu ġenerali ta' valutazzjoni jista' jkun aċċettat;

Din id-dejta għandha turi li s-sett propost ta' proċeduri ta' ttestjar hu suffiċjenti biex tiġi kkontrollata s-sustanza attiva mis-sors iddefinit.

1.1.3. Il-karatteristiċi fiżikokimiċi li jistgħu jaffettwaw il-bijodisponibilità

Il-punti informattivi li ġejjin dwar sustanzi attivi, kemm jekk huma elenkati jew le fil-farmakopej, għandhom jingħataw bħala parti mid-deskrizzjoni ġenerali tas-sustanzi attivi jekk il-bijodisponibilità tal-prodotti mediċinali veterinarji tiddependi minnhom:

- il-forma kristallina u ko-effiċjenti tas-solubilità,
- il-qies tal-partikula, meta adatt wara polverizzazzjoni,
- l-istat tal-idrazzjoni,
- il-ko-effiċjenti taż-żejt/tal-ilma tal-qsim,
- il-valuri pK/pH.

L-ewwel tliet inċiżi mhumix applikabbli għal sustanzi użati biss f'soluzzjoni.

1.2. L-eċċipjenti

Il-monografiji ġenerali u speċifiċi tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabbli għas-sustanzi attivi kollha li jidhru fiha.

L-eċċipjenti għandhom jikkonformaw mar-rekwiziti tal-monografija Farmakopea Ewropea xierqa. Fejn ma teżistix monografija ta' din ix-xorta tista' ssir referenza għall-farmakopea ta' pajjiż terz. F'dan il-każ għandha tintwera l-adattabilità ta' din il-monografija. Fejn xieraq, testijiet addizzjonali biex jiġu kkontrollati l-parametri bħad-daqs tal-partikula, l-isterilità, is-solventi residwi għandhom jissupplimentaw ir-rekwiziti tal-monografija. Fin-nuqqas ta' monografija tal-farmakopea għandha tiġi proposta u gġustifikata speċifikazzjoni. Ir-rekwiziti għall-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti fit-Taqsima 1.1.2 (minn a sa e) għas-sustanza attiva għandhom jiġu segwiti. Il-metodi proposti u d-dejta ta' validazzjoni ta' appoġġ tagħhom għandhom jiġu ppreżentati.

Materjali koloranti għall-inkluzjoni fi prodotti mediċinali veterinarji għandhom jissodisfaw ir-rekwiżiti tad-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE, hliet għal ċerti prodotti mediċinali veterinarji għal użu topiku, bħalma huma l-kullari tal-insettiċidi u t-tikketti tal-widnejn, fejn iġġustifikat l-użu ta' materjali koloranti oħra.

Il-materjali koloranti għandhom jissodisfaw il-kriterji dwar il-purità kif stabbiliti fid-Direttiva tal-Kummissjoni 95/45/KE (1).

Għal eċċipjent(i), jiġifieri eċċipjenti użat għall-ewwel darba fi prodott mediċinali veterinarji jew permezz ta' mod ġdid biex jinghata, għandhom jiġu pprovduti dettalji ta' manifattura, karatterizzazzjoni, u kontrolli, b'referenzi inkorċċjati għal dejta ta' sigurezza bħala sostenn, kemm klinika kif ukoll mhux klinika.

1.3. Is-sistemi ta' għeluq f'kontenitur

1.3.1. Sustanza attiva

Għandha tinghata informazzjoni dwar is-sistema ta' għeluq f'kontenitur għas-sustanza attiva. Il-livell ta' informazzjoni meħtieġa għandu jiġi stabbilit permezz tal-istat fiżiku (likwidu, solidu) tas-sustanza attiva.

1.3.2. Il-prodott lest

Għandha tinghata informazzjoni dwar is-sistema ta' għeluq f'kontenitur għall-prodott lest. Il-livell ta' informazzjoni meħtieġa għandu jiġi stabbilit permezz tal-mod kif jinghata l-prodott mediċinali veterinarju u l-istat fiżiku (likwidu, solidu) tal-forma tad-doża.

Il-materjali tal-ippakkjar għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti tal-monografija tal-Farmakopea Ewropea xierqa. Fejn ma teżistix monografija ta' din ix-xorta tista' ssir referenza għall-farmakopea tal-Istat Membru. Fin-nuqqas ta' monografija bhal din tista' ssir referenza għall-farmakopea ta' pajjiż terz. F'dan il-każ għandha tintwera l-adattabilità ta' din il-monografija.

Fin-nuqqas ta' monografija tal-farmakopea għandha tiġi proposta u ġġustifikata specifikazzjoni għall-materjal tal-ippakkjar.

Għanda tiġi ppreżentata d-dejta xjentifika dwar l-għażla u l-adattabilità tal-materjal tal-ippakkjar.

Għal materjali godda ta' ppakkjar f'kontatt mal-prodott, għandha tiġi ppreżentata informazzjoni dwar il-kompożizzjoni, il-manifattura u s-sigurezza tagħhom.

L-ispeċifikazzjonijiet u, jekk meħtieġa, id-dejta dwar l-eżekuzzjoni għandhom jiġu ppreżentati għal kull doża jew strument li tinghata bih fornuta mal-prodott mediċinali veterinarju.

1.4. Is-sustanzi tal-origini bijoloġiċi

Meta materji primi bħal mikro-organizmi, tessuti li joriġinaw minn pjanti jew animali, ċelluli jew fluwidi (inkluż demm) li joriġinaw mill-bniedem jew mill-annimal jew ċelluli bijoteknoloġiċi huma użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, l-origini u l-istorja ta' materjali ta' bidu għandhom ikunu deskritti u ddokumentati.

Id-deskrizzjoni tal-materjal ta' bidu għandha tinkludi l-istrategija tal-manifattura, il-proċeduri ta' purifikazzjoni/inattivazzjoni bil-validazzjoni tagħhom u l-proċeduri kollha ta' kontroll waqt il-proċess, magħmula biex jiżguraw il-kwalità, is-sigurezza u l-konsistenza minn lott għal lott tal-prodott lest.

Meta jintużaw bankijiet taċ-ċelloli, il-karatteristiċi taċ-ċelloli għandhom jintwerew li baqgħu mhux mibdula fil-livell tal-propagazzjoni użata għall-produzzjoni u lil hinn.

Il-materjali ta' zerriegħa, il-banek taċ-ċelluli, it-tahlit ta' serum u, kull meta possibbli, il-materji primi li jinkisbu minn għandhom ikunu testjati għal aġenti estranji.

(1) ĠU L 226, 22.9.1995, p. 1.

Meta materjali ta' bidu li joriġinaw mill-annimal jew persuni huma użati, il-miżuri użati biex jiżguraw helsien minn aġenti potenzjalment patoġeniċi għandhom ikunu deskritti.

Jekk il-preżenza ta' aġenti estranji potenzjalment patoġeniċi hi inevitabli, il-materjal għandu jintuza biss meta aktar proċessar jiżgura l-eliminazzjoni u/jew inattivazzjoni tagħhom, u dan għandu jkun ivalidat.

Għandha tinghata dokumentazzjoni biex jintwera li l-materjali ta' żerriegħa, lottijiet ta' serum u materjali oħra li joriġinaw mill-ispeċi ta' annimal rilevanti għat-trasmissjoni tat-TSE li tkun skont in-Nota ta' Linji Gwida dwar it-tnaqqis tar-riskju li jiġu trasmessi aġenti tal-enċefalopatija sponġiformi tal-annimali permezz ta' prodotti mediċinali għal bniedem u veterinarji ⁽¹⁾, kif ukoll mal-monografija korrispondenti tal-Farmakopea Ewropea. Iċ-Ċertifikati ta' Adattabilità mahruġin mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u l-Kura tas-Saħħa, b'referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jistgħu jintużaw biex juru l-konformità.

D. TESTIJET TA' KONTROLL MAGHMULA FI STADJI INTERMEDJARJI TAL-PROĊESS TAL-MANIFATTURA

Il-fajl jista' jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll tal-prodott li jistgħu jitwettqu fi stadju intermedjarju tal-proċess ta' manifattura, bl-iskop li tiġi żgurata l-konsistenza tal-proċess tal-karatteristiċi tekniċi u l-proċess tal-produzzjoni.

Dawn it-testijiet huma essenzjali biex tkun iċċekkjata l-konformità tal-prodott mediċinali veterinarju mal-formola meta, eċċezzjonalment, xi applikant jipproponi metodu analitiku għall-ittestjar tal-prodott lest li ma jinkludix il-valutazzjoni tas-sustanzi attivi kollha (jew tal-komponenti eċċipjenti kollha bla hsara għall-istess htigijiet bhas-sustanzi attivi).

L-istess japplika meta l-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest jiddependi minn eżamijiet ta' kontroll ta' waqt il-proċess, partikolarment jekk is-sustanza tkun essenzjalment iddefinita mill-metodu tal-manifattura tagħha.

Fejn prodott intermedjarju jista' jinħażen qabel ma jsir aktar ipproċessar jew ġbir primarju, data bl-iskadenza għall-prodott intermedjarju għandha tiġi ddefinita abbażi tad-dejta li tirriżulta minn studji ta' stabbiltà.

E. TESTIJET TAL-PRODOTT LEST

Għall-kontroll tal-prodott lest, lott ta' prodott lest jikkonsisti fl-unitajiet kollha ta' forma farmaċewtika li huma magħmula mill-istess kwantità inizjali ta' materjal u għaddew mill-istess serje ta' operazzjonijiet ta' manifattura u/jew sterilizzazzjoni jew, fil-każ ta' proċess kontinwu ta' manifattura, l-unitajiet kollha magħmula f'perjodu fissat ta' żmien.

L-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandha telenka dawk it-testijiet li jsiru ta' rutina fuq kull lott tal-prodott lest. Il-frekwenza ta' testijiet li ma jsirux ta' rutina għandha tiġi dikjarata. Limiti ta' rilaxxament għandhom ikunu indikati.

Il-fajl għandu jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest waqt ir-rilaxx. Dawn għandhom jintbagħtu skont ir-rewiżiti li ġejjin.

Id-dispożizzjonijiet tal-monografiji rilevanti u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' din, ta' xi Stat Membru, għandhom ikunu applikabbli għall-prodotti kollha ddefiniti fihom.

Jekk jintużaw proċeduri għat-testijiet u għal-limiti barra minn dawk imsemmija fil-monografiji rilevanti u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' xi Stat Membru, dan għandu jkun iġġustifikat billi tinghata prova li l-prodott lest ikun, jekk ittestjat skont dawn il-monografiji, li jissodisfa r-rewiżiti ta' kwalità ta' din il-farmakopea għall-forma farmaċewtika kkonċernata.

⁽¹⁾ ĠU C 24, 28.1.2004, p. 6

1. Il-karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest

Xi testijiet tal-karatteristiċi ġenerali ta' prodott għandhom dejjem ikunu inklużi mat-testijiet tal-prodott lest. Dawn it-testijiet għandhom, kull fejn applikabbli, ikunu relatati mal-kontroll tal-massi medji u d-devjazzjonijiet massimi, ma' testijiet mekkaniċi, fiżiċi jew mikrobijoloġiċi, karatteristiċi organoleptiċi, karatteristiċi fiżiċi bħalma huma d-densità, il-pH, l-indiċi rifrattiva. Għal kull waħda minn dawn il-karatteristiċi, limiti ta' standards u tolleranza għandhom ikunu speċifikati mill-applikant f'kull każ partikolari.

Il-kundizzjonijiet tat-testijiet, meta adatt, l-apparat/tagħmir użat u l-istandards għandhom ikunu deskritti f'dettall preċiż kull meta ma jingħatawx fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea tal-Istati Membri; l-istess għandu japplika f'każijiet meta l-metodi preskritti minn dawn il-farmakopej ma japplikawx.

Barra minn hekk, jekk ma jkunx iġġustifikat b'mod ieħor forom solidi farmaċewtiċi li jridu jingħataw oralment għandhom ikunu soġġetti għal studji *in vitro* dwar ir-rata tal-liberazzjoni u d-dissoluzzjoni ta' sustanza jew sustanzi attivi. Dawn l-istudji għandhom isiru wkoll meta jingħataw b'mezzi oħra jekk l-awtoritajiet kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat jikkunsidraw li dan meħtieġ.

2. L-identifikazzjoni u l-valutazzjoni tas-sustanza/i attiva/i

L-identifikazzjoni u l-valutazzjoni tas-sustanza/i attiva/i għandhom isiru jew b'kampjun rappreżentattiv mil-lott tal-manifattura jew f'numru ta' unitajiet ta' doża analizzati individwalment.

Sakemm ma jkunx hemm ġustifikazzjoni xierqa, id-devjazzjoni massima aċċettabbli fil-kontenut tas-sustanza attiva tal-prodott lest ma għandhiex taqbeż $\pm 5\%$ fil-hin tal-manifattura.

Fuq il-bażi tat-testijiet tal-istabbiltà, il-manufattur għandu jipproponi u jġġustifika limiti ta' devjazzjoni massima aċċettabbli fil-kontenut tas-sustanza attiva tal-prodott lest sal-aħħar tad-data ta' skadenza mistennija minnu.

F'ċerti każi ta' taħlitiet partikolarment komplessi, fejn analiżi tas-sustanzi attivi li huma numerużi hafna jew preżenti f'ammonti baxxi hafna jinhtigilhom investigazzjoni kkomplikata li diffiċli ssir fuq kull lott ta' produzzjoni, l-analiżi ta' sustanza attiva waħda jew aktar tal-prodott lest tista' titneħħa, bil-kundizzjoni espressa li dawn l-analiżi jsiru fi stadji intermedjarji tal-proċess ta' produzzjoni. Din it-teknika ssimplifikata ma tistax tkun estiża għall-karatterizzazzjoni tas-sustanzi kkonċernati. Din għandha tkun supplimentata b'metodu ta' valutazzjoni kwantitattiva, li jippermetti lill-awtorità kompetenti li jkollha l-konformità tal-prodott mediċinali bl-ispeċifikazzjonijiet tiegħu vverifikata wara li jkun tqiegħed fis-suq.

Analiżi *in vivo* jew *in vitro* bijoloġika għandha tkun obbligatorja meta metodi fiżikokimiċi ma jkunux jistgħu jipprovdur informazzjoni adegwata dwar il-kwalità tal-prodott. Din il-valutazzjoni għandha, kull meta possibbli, tinkludi materjal ta' referenza u analiżi statistika li jippermettu l-kalkolu tal-limiti ta' fiduċja. Meta dawn it-testijiet ma jkunux jistgħu jsiru fuq il-prodott lest, jistgħu jkun magħmula fi stadju intermedjarju, kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-produzzjoni.

Fejn issir degradazzjoni matul il-manifattura tal-prodott lest, għandhom jiġu indikati l-livelli massimi aċċettabbli tal-prodotti individwali u totali ta' degradazzjoni li immedjatament isegwu l-manifattura.

Meta d-dettalji mogħtija fit-taqsimha B juru li eċċess sinifikanti ta' sustanza attiva hu użat fil-manifattura tal-prodott mediċinali jew fejn id-dejta ta' stabbiltà turi li l-analiżi tas-sustanza attiva tonqos meta tinhażen, id-deskrizzjoni tat-testijiet tal-kontroll fuq il-prodott lest għandhom jinkludu, meta xieraq, il-kimika u, jekk jinhtieg, l-investigazzjoni tossikofarmakoloġika tal-bidliet li din is-sustanza tkun għaddiet minnhom, u possibbilment il-karatterizzazzjoni u/jew l-analiżi tal-prodotti ta' degradazzjoni.

3. L-identifikazzjoni u l-analiżi tal-komponenti ta' eċċipjenti

Test tal-identifikazzjoni u test tal-limitu għoli u baxx għandhom ikunu obligatorji għal kull preservattiv antimikrobijoloġika u għal kull eċċipjent li jista' jaffettwa l-bijodisponibilità tas-sustanza attiva, sakemm il-bijodisponibilità ma tkunx garantita permezz ta' testijiet xierqa oħra. Test tal-identifikazzjoni u test tal-limitu għoli għandhom ikunu obligatorji għal kull antiossidant u għal kull eċċipjent li jista' jaffettwa b'mod hażin l-funzjonijiet fiżjoloġiċi, b'test ukoll tal-limitu baxx inkluż għall-antiossidanti waqt ir-rilaxx.

4. It-testijiet dwar sigurezza

Barra mit-testijiet tossikofarmakoloġiċi mibghuta mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, dettalji ta' testijiet ta' sigurezza, bħall-endotossin ta' sterilità u batterjali, għandhom ikun inklużi fid-dettalji analitiċi kull meta dawn it-testijiet għandhom ikun magħmula bħala rutina biex jivverifikaw il-kwalità tal-prodott.

F. TEST TA' STABBILTÀ

1. Is-sustanza(i) attiva(i)

Perjodu ta' test mill-ġdid u kundizzjonijiet għal hżin għas-sustanza attiva għandhom jiġu speċifikati hlief meta jkun il-każ li s-sustanza attiva hi s-suġġett ta' monografija fil-Farmakopea Ewropea u l-manifattur tal-prodott lest jittestja b'mod shih mill-ġdid is-sustanza attiva immedjatement qabel l-użu tagħha fil-manifattura tal-prodott lest.

Id-dejta ta' stabbiltà għandha tiġi pprezentata biex tappoġġa l-perjodu tal-ittestjar mill-ġdid u tal-kundizzjonijiet ta' hżin. Għandhom jiġu pprezentati t-tip ta' studji ta' stabbiltà li saru, il-protokollu użati, il-proċeduri analitiċi użati u l-validazzjoni flimkien mar-riżultati ddettalji. Għandu jkun ipprovdut l-impenn tal-istabbiltà b'sommarju tal-protokoll.

Madankollu, fejn iċ-Certifikat ta' Adattabilità għas-sustanza attiva mis-sors propost hu disponibbli u jispeċifika perjodu ta' test mill-ġdid u kundizzjonijiet ta' hżin, mhix meħtieġa d-dejta ta' stabbiltà għas-sustanza attiva minn dan is-sors.

2. Il-prodotti lesti

Deskrizzjoni għandha tkun mogħtija tal-investigazzjonijiet li bihom id-data ta' skadenza għall-hżin, il-kundizzjonijiet irrakkomandati għall-hżin u l-ispeċifikazzjonijiet fl-aħħar tad-data ta' skadenza għall-hżin proposti mill-applikant ikunu ġew iddeterminati.

Għandhom jiġu pprezentati t-tip ta' studji ta' stabbiltà li saru, il-protokollu użati, il-proċeduri analitiċi użati u l-validazzjoni flimkien mar-riżultati ddettalji.

Meta prodott lest ikun jeħtieġ rikostituzzjoni jew li tkun dilwit qabel ma jingħata, dettalji dwar id-data proposta ta' skadenza u speċifikazzjoni għall-prodott rikostitwit/dilwit, ikunu meħtieġa, appoġġati b'dejta rilevanti dwar l-istabbiltà.

Fil-każ ta' kontenituri b'hafna dozi, fejn rilevanti, dejta dwar l-istabbiltà għandha tkun pprezentata biex tiġġustifika d-data tal-iskadenza għall-prodott wara li jittaqqab għall-ewwel darba u għandha tkun iddefinita l-ispeċifikazzjoni meta jkun qed jintuża.

Meta prodott lest jista' jagħti bidu għal prodotti degradanti, l-applikant għandu jiddikjarahom u jindika l-metodi ta' identifikazzjoni u l-proċeduri tat-testijiet.

Il-konkluzjonijiet għandu jkun fihom ir-riżultati tal-analiżi, li jiġġustifikaw id-data ta' skadenza u jekk xieraq, id-data ta' skadenza wara li jinfeħ, skont il-kundizzjonijiet rakkomandati ta' hżin u l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest wara t-tmiem id-data ta' skadenza tal-prodott lest, u tad-data ta' skadenza wara li jinfeħ, tal-prodott lest skont dawn il-kundizzjonijiet irrakkomandati ta' hżin.

Għandu jkun indikat il-livell massimu aċċettabbli ta' prodotti ta' degradazzjoni individwali u totali fit-tmiem tad-data ta' skadenza.

Studju tal-interazzjoni bejn il-prodott u l-kontenitur għandu jintbagħat kull meta r-riskju ta' interazzjoni bħal din hu meqjus bħala possibbli, speċjalment meta huma kkonċernati preparazzjonijiet injettabbli.

Ghandu jkun ipprovdut l-impenn tal-istabbiltà b'sommarju tal-protokoll.

G. INFORMAZZJONI OHRA

Informazzjoni relatata mal-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju mhux kopert fit-taqsimiet preċedenti tista' tiġi inkluża f'dan il-fajl.

Għal taħlit medikat imħallat minn qabel (il-prodotti intenzjonati għal inkorporazzjoni fl-għalf-ikel immedikat) għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar ir-rati ta' inkluzjoni, l-istruzzjonijiet għall-inkorporazzjoni, l-omogeneità fl-għalf-ikel, il-kompatibilità/adattabilità tal-għalf-ikel, l-istabbiltà tal-għalf, u d-data proposta ta' skadenza. Għandha tkun provduta wkoll speċifikazzjoni għall-għalf-ikel immedikat, immanifatturat bl-użu ta' dan it-taħlit minn qabel skont l-istruzzjonijiet irrakkomandati għall-użu.

PARTI 3: SIGUREZZA U TESTIJET TA' RESIDWI

Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq skont it-tieni u r-raba' inċiżi tal-Artikolu 12(3)(j) għandhom jintbagħtu skont ir-rekwiżiti li ġejjin.

A. Testijiet ta' Sigurezza

KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJET

Id-dokumentazzjoni dwar sigurezza għandha turi:

- (a) it-tossicità potenzjali tal-prodott mediċinali veterinarju u kull effett perikoluż jew mhux mixtieq li jistgħu jiġru taħt il-kundizzjonijiet ta' użu proposti għall-annimali; dawn għandhom ikunu vvalutati f'relazzjoni mas-severità tal-kundizzjoni patoloġika kkonċernata;
- (b) l-effetti potenzjalment hżiena għall-bniedem minn residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew sustanza f'prodotti tal-ikel miksuba minn annimali trattati u liema diffikultajiet dawn ir-residwi jistgħu jholqu fl-ipproċessar industrijali ta' prodotti tal-ikel;
- (c) ir-riskji potenzjali li jistgħu jirriżultaw għall-persuni li jkunu esposti għall-prodott mediċinali veterinarju, pereżempju waqt li jkun qed jingħata lill-annimal;
- (d) ir-riskji potenzjali għall-ambjent li jirriżultaw mill-użu tal-prodott mediċinali veterinarju.

Ir-riżultati kollha għandhom ikunu ta' min joqgħod fuqhom u ġeneralment validi. Kull meta adatt, proċeduri matematiċi u statistiċi għandhom jintużaw fit-tfassil tal-metodi sperimentali u fil-valutazzjoni tar-riżultati. Barra minn hekk, għandha tingħata informazzjoni dwar il-potenzjal terapewtiku tal-prodott u dwar il-perikli konnessi mal-użu tiegħu.

Fxi każi jista' jkun meħtieġ li jiġu ttestjati l-metaboliti tal-kompost ġenitur meta dawn jirrapprezentaw ir-residwi li wiehed għandu joqgħod attent għalihom.

Eċċipjent użat fil-qasam farmaċewtiku għall-ewwel darba għandu jkun trattat bħal sustanza attiva.

1. L-identifikazzjoni preċiża tal-prodott u s-sustanza(i) attiva(i) tiegħu/tagħhom

- l-isem komuni internazzjonali (INN),
- l-isem tal-Unjoni Internazzjonali tal-Kimika Pura u Applikata (IUPAC),
- in-numru tas-Servizz tal-Kompendji Kimiċi (CAS)
- il-klassifikazzjoni, terapewtika, farmakoloġika u kimika,

- is-sinonimi u l-abbrevjazzjonijiet,
- il-formola strutturali,
- il-formola molekulari,
- il-piż molekulari,
- il-grad ta' impurità,
- il-kompożizzjoni kwalitattiva u l-kwantitattiva tal-impurità,
- id-deskrizzjoni tal-proprietajiet fiżiċi,
- il-punt meta jinħall,
- il-punt meta jagħli,
- il-pessjoni tal-fwar,
- is-solubilità fl-ilma u s-solventi organiċi espressi f g/l, b'indikazzjoni ta' temperatura,
- id-densità,
- l-ispettri ta' rifrezzjoni, ir-rotazzjoni, eċċ,
- il-formulazzjoni tal-prodott

2. Il-farmakoloġija

Studji farmakoloġiċi huma ta' importanza fundamentali biex jikkjarifikaw il-mekkaniżmi li bihom il-prodott mediċinali veterinarju jipproduċi l-effett terapewtiku tiegħu u għalhekk studji farmakoloġiċi li jsiru fuq speċi sperimentali u magħzula ta' annimal għandhom ikunu inklużi fil-Parti 4.

Madankollu, studji farmakoloġiċi jistgħu wkoll jgħinu biex ikunu mifhuma aħjar fenomeni tossikoloġiċi. Barra minn hekk, meta prodott mediċinali veterinarju jipproduċi effetti farmakoloġiċi fin-nuqqas ta' reazzjoni tossika, jew b'dożi inqas minn dawk mehtieġa biex tinkiseb it-tossicità, dawn l-effetti farmakoloġiċi għandhom jiġu kkunsidrati fil-valutazzjoni tas-sigurezza tal-prodott mediċinali veterinarju.

Għalhekk id-dokumentazzjoni dwar sigurezza għandha dejjem tkun preċeduta b'dettalji dwar l-investigazzjonijiet farmakoloġiċi li jkunu saru fuq annimali tal-laboratorju u l-informazzjoni kollha rilevanti osservata waqt studji kliniċi fl-annimal magħżul.

2.1. Il-farmakodinamika

Informazzjoni dwar il-mekkaniżmu tal-azzjoni tas-sustanza(i) attiva(i) għandha tiġi pprovduta, flimkien ma' informazzjoni dwar l-effetti farmakodinamiċi primarji u sekondarji biex tassisti halli jkunu mifhuma l-effettiv negattivi fl-istudji dwar l-annimali.

2.2. Il-farmakokinetika

Għandha tkun ipprovduta dejta dwar id-destin tas-sustanza attiva u l-metaboliti fl-ispeċi użata fl-istudji tossikoloġiċi, li tkopri l-assorbiment, it-tqassim, il-metabolizmu u t-tneħħija ta' hmieg (ADME). Id-dejta għandha tkun konnessa mal-iskoperti dwar id-doża/effett fl-istudji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi, biex tiġi determinata b'mod adegwat l-espożizzjoni. Il-paragun mad-dejta farmakokinetika akkwistata fl-istudji dwar l-ispeċi magħzula, il-Parti 4, il-Kapitolu I, it-Taqsima A.2 għandha tiġi inkluża fl-Parti 4 biex tiġi stabbilita r-rilevanza tar-riżultati akkwistati fl-istudji tossikoloġiċi għat-tossicità lill-ispeċi magħzula.

3. It-tossikoloġija

Id-dokumentazzjoni dwar it-tossikoloġija għandha ssegwi l-linji gwida ppubblikati mill-Aġenzija dwar l-approċċ generali għall-ittestjar u l-linji gwida dwar studji partikolari. Dawn il-linji gwida jinkludu:

- (1) it-testijiet bażiċi mehtieġa għall-prodotti mediċinali veterinarji godda kollha għall-użu fuq annimali li jipproduċu l-ikel biex tiġi vvalutata s-sigurezza ta' residwi preżenti fl-ikel għal konsum mill-bniedem.
- (2) jista' jkun mehtieġa testijiet addizzjonali dan jiddependi fuq preokkupazzjonijiet tossikoloġiċi speċifiċi bħalma huma dawk assoċjati mal-istruttura, il-klassi, il-mod ta' azzjoni tas-sustanza(i) attiva(i);
- (3) it-testijiet speċjali li jistgħu jassistu fl-interpretazzjoni ta' dejta akkwistata fit-testijiet bażiċi jew addizzjonali.

L-istudji għandhom isiru fuq is-sustanza(i) attiva(i), mhux fuq il-prodott ifformulat. Fejn studji tal-prodott ifformulat huma mehtieġa, dan hu speċifikat fit-test ta' hawn taht.

3.1. *It-tossicità ta' doża waħda*

Studji dwar tossicità ta' doża waħda jistgħu jintużaw biex jtbassru:

- l-effetti possibbli ta' doża akuta eċċessiva fl-ispeċi magħżula,
- l-effetti possibbli tal-ghoti ta' doża aċċidentali lill-bnedmin,
- id-doži li jistgħu jintużaw b'mod utli fl-istudji ta' doži ripetuti.

Studji dwar tossicità ta' doża waħda għandhom jiżvelaw l-effetti akuti tossiċi tas-sustanza u l-hin li jieħdu biex jahdmu u biex jghaddu.

L-istudji li jridu jsiru għandhom jingħazlu bl-għan li tiġi pprovduta informazzjoni dwar is-sigurezza tal-utent jiġifieri jekk tkun anticipata espożizzjoni sostanzjali permezz ta' għid ta' arja fil-pulmun jew ta' kuntatt mal-ġilda tal-utent tal-prodott mediċinali veterinarju, dawn il-modi għandhom jiġu studjati.

3.2. *It-tossicità ta' doża ripetuta*

Testijiet tat-tossicità minn doži ripetuti huma maħsuba biex jiżvelaw kull bidliet fiżjoloġiċi u/jew patoloġiċi kkaġunati meta tingħata b'mod ripetut is-sustanza attiva jew ta' għaqda ta' sustanzi attivi taht eżami, u biex jiddeterminaw kif dawn il-bidliet huma relatati mad-doża.

Fil-każ ta' sustanzi farmakoloġiċi attivi jew prodotti mediċinali veterinarji maħsuba biss għall-użu fuq l-annimali li ma jipproduċux ikel, studju dwar it-tossicità minn doži ripetuti fi speċi waħda ta' annimal sperimentali għandu normalment ikun biżżejjed. Dan l-istudju jista' jinbidel ma' studju magħmul fuq l-annimal magħżul. Il-frekwenza u l-mod kif jingħataw il-prodotti, u ż-żmien tal-istudju għandhom jintgħazlu wara li jkun kkunsidrati l-kundizzjonijiet proposti dwar l-użu kliniku. L-investigatur għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu għall-medda u t-tul ta' żmien tal-provi u d-doża magħżula.

Fkaż ta' sustanzi jew prodotti mediċinali veterinarji intenzjonati għall-użu fuq l-annimali li jipproduċu l-ikel, testijiet ta' tossicità dwar doża ripetuta (90 ġurnata) għandhom isiru fuq speċi ta' ġrieden u fuq speċi mhux ta' ġrieden biex jiġu identifikati l-organi magħżulin u l-limiti tossikoloġiċi u jiġu identifikati l-ispeċi xierqa u l-livelli ta' doża li jridu jintużaw fl-ittestjar kroniku tat-tossicità, jekk mehtieġ.

L-investigatur għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu għall-għażla tal-ispeċi, wara li jikkunsidra t-tagħrif disponibbli dwar il-metaboliżmu tal-prodott fl-annimali u l-bniedem. Is-sustanza tat-test għandha tingħata oralment. L-investigatur għandu jiddikjara biċ-ċar u jagħti r-raġunijiet tiegħu dwar il-metodu u l-frekwenza ta' meta tingħata u t-tul tal-provi.

Id-doża massima għandha normalment tkun magħżula biex jinharġu sew l-effetti hżiena. Id-doża l-aktar baxxa ma għandhiex ttiproduċi hżiel ta' tossicità.

Il-valutazzjoni tal-effetti tossiċi għandha tkun ibbażata fuq osservazzjoni ta' kif wiehed iġib ruhu jew jikber, b'testijiet ta' ematoloġija u fiżjoloġi, speċjalment dawk li għandhom x'jaqsmu mal-organi eskritorjali, kif ukoll fuq rapporti ta' awtopsja u dejta istoloġika li tkun magħhom. L-għażla u l-limiti ta' kull lott ta' testijiet jiddependu fuq l-ispeċi ta' animal użat u l-lista tat-tagħrif xjentifiku korrenti.

Fil-każ ta' għaqdiet godda ta' sustanzi magħrufa li ġew investigati skont id-dispożizzjonijiet ta' din id-Direttiva, it-testijiet b'dożi ripetuti jistgħu, barra meta t-testijiet ta' tossiċità ikunu wrew potenzjalizzazzjoni jew effetti tossiċi godda, ikunu modifikati kif xieraq mill-investigatur, li għandu jgħaddi r-raġunijiet tiegħu għal dawn il-modifikazzjonijiet.

3.3. It-tolleranza fl-ispeċi magħżula

Għandu jingħata sommarju ta' kull sinjali ta' intolleranza li ġew osservati waqt studji magħmula, normalment fuq il-formulazzjoni finali, fl-ispeċi magħżula skont ir-rekwiżiti tal-Parti 4, il-Kapitolu I, it-Taqsima B. L-istudji kkonċernati, id-dożi li fihom sehhet l-intolleranza u l-ispeċijiet u r-rażez ikkonċernati għandhom ikunu identifikati. Għandhom jingħataw ukoll dettalji dwar kull bidla fiżjoloġika mhux mistennija. Ir-rapporti shaħ ta' dawn l-istudji għandhom jiddaħhlu fil-Parti 4.

3.4. Tossiċità riproduttiva inkluża t-tossiċità ta' żvilupp

3.4.1. L-istudju dwar l-effetti fuq ir-riproduzzjoni

L-iskop ta' dan l-istudju hu li jidentifika l-possibbiltà ta' hsara fil-funzjoni riproduttiva maskili jew femminili jew ta' effetti hżiena fuq nisel li jistgħu jirriżultaw meta jingħataw prodotti mediċinali veterinarji jew sustanzi li jkunu qed jiġu investigati.

Fil-każ ta' sustanzi farmakoloġikament attivi jew prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għal użu fuq l-annimali li jipproduċu l-ikel, l-istudju tal-effetti fuq ir-riproduzzjoni għandu jsir fil-forma ta' studju dwar ir-riproduzzjoni ta' ġenerazzjonijiet multipli, intenzjonati biex jinstab kull effett fuq ir-riproduzzjoni mammifera. Dawn jinkludu l-effetti fuq il-fertilità maskili u femminili, it-tgħammir, il-konċepiment, l-implantazzjoni, l-abbiltà li tinzamm it-tqala sa żmienha, it-twelid, it-treddiġh, is-sopravivenza, it-tkabbir u l-iżvilupp tal-wild mit-twelid sal-ftim, il-maturità sesswali u sussegwentement il-funzjoni riproduttiva tal-wild bħala adulti. Mill-anqas tliet livelli ta' dożi għandhom jintużaw. Id-doża massima għandha tkun magħżula biex tohrog sew l-effetti hżiena. Id-doża l-aktar baxxa ma għandhiex tipproduċi hjiel ta' tossiċità.

3.4.2. L-istudju dwar it-tossiċità ta' żvilupp

Fil-każ ta' sustanzi farmakoloġikament attivi jew prodotti mediċinali veterinarji intenzjonati għall-użu fuq annimali li jipproduċu l-ikel, għandhom isiru testijiet dwar it-tossiċità ta' żvilupp. It-testijiet għandhom jifasslu biex jinsabu l-effetti negattivi fuq il-mara tqila u fuq l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu konsekwentement għall-espożizzjoni tal-mara mill-implantazzjoni matul il-ġestazzjoni sal-gurnata ta' qabel li fiha jkun previst it-twelid. Effetti negattivi bħal dawn jinkludu tossiċità mkabbra relattiva għan-nisa mhux tqal osservati, il-mewt tal-embriju/fetu, it-tkabbir immodifikat tal-fetu, u l-kambjamenti strutturali fil-fetu. Meħtieġ test tat-tossiċità ta' żvilupp fil-ġurdien. Skont ir-riżultati, jista' jsir studju fuq speċi oħra, b'konformità mal-linji gwida stabbiliti.

Fil-każ ta' sustanzi farmakoloġikament attiv jew prodotti mediċinali veterinarji li ma jkunux maħsuba għall-użu fuq l-annimali li jipproduċu l-ikel, studju dwar it-tossiċità ta' żvilupp għandu jsir f'tal-anqas fi speċi waħda, li tista' tkun l-ispeċi magħżula, jekk il-prodott ikun maħsub għall-użu fuq annimali nisa li jistgħu jintużaw għat-tgħammir. Madankollu, fejn l-użu ta' prodott mediċinali veterinarju jirriżulta f'espożizzjoni sinifikanti għall-utenti, għandhom isiru studji standard dwar it-tossiċità ta' żvilupp.

3.5. Il-ġenotossiċità

Testijiet għal potenzjal ġenotossiku għandhom isiru biex juru bidliet li sustanza tista' tikkawża fil-materjal ġenetiku taċ-ċelloli. *Kull sustanza intenzjonata li tiġi inkluża fi prodott mediċinali veterinarju għall-ewwel darba għandha tkun iwalutata għal proprjetajiet ġenotossiċi.*

Sensiela standard ta' testijiet ġenotossiċi *in vitro* u *in vivo* skont il-linji gwida stabbiliti għandhom normalment jitwettqu fuq is-sustanza(i) attiva(i). F'ċerti każijiet, jista' jkun meħtieġ ukoll li jiġu ttestjati wiehed jew aktar mill-metaboliti li jidheru bħala residwi fil-prodotti tal-ikel.

3.6. Il-karċinogeniċità

Id-deċiżjoni dwar jekk ittestjar għall-karċinogeniċità hix meħtieġa għandha tikkunsidra r-riżultati tat-testijiet tal-ġenotossicità, ir-relazzjonijiet bejn l-istruttura u l-attività u s-sejbiet fit-testijiet sistematiċi tat-tossicità li jista' jkunu rilevanti għal leżjonijiet neoplastiċi fi studji b'tul ta' żmien itwal.

Kull speċifiċità magħrufa ta' speċi tal-mekkanizmu tat-tossicità għandha tiġi kkunsidrata, kif ukoll kull differenza fil-metabolizmu bejn l-ispeċi tat-test, l-ispeċi magħżula tal-annimal, u l-bnedmin.

Fejn l-ittestjar tal-karċinogeniċità hu meħtieġ, ġeneralment ikun meħtieġ studju għal sentejn fuq il-firien u studju ta' 18-il xahar fuq il-ġrieden. B'gustifikazzjoni xjentifika adatta, studji tal-karċinogeniċità jista' jsiru fuq speċi waħda ta' ġrieden, preferibbilment il-far.

3.7. L-eċċezzjonijiet

Meta prodott mediċinali veterinarju jkun maħsub għal użu topiku, assorbiment sistematiku għandu jkun investigat fl-ispeċi magħżula ta' annimali. Jekk ikun ippruvat li l-assorbiment sistematiku hu negligibbli, it-testijiet ta' tossicità b'dozi ripetuti, it-testijiet għat-tossicità riproduttiva u t-testijiet għall-karċinogeniċità jistgħu jitnehhew, kemm-il darba:

- bil-kundizzjonijiet intenzjonati tal-użu stabbiliti, l-iġestjoni orali tal-prodott mediċinali veterinarju mill-annimal tkun mistennija, jew
- bil-kundizzjonijiet intenzjonati stabbiliti tal-użu, l-espożizzjoni tal-utent għall-prodott mediċinali veterinarju b'modi oħra għajr dak bil-ġilda hi mistennija, jew
- is-sustanza attiva jew il-metaboliti jistgħu jidhru fl-prodotti tal-ikel akkwistati minn annimali ttrattati.

4. Ir-reqwiziti oħra

4.1. L-istudji speċjali

Għal gruppi partikolari ta' sustanzi jew jekk l-effetti osservati matul studji ta' dozi ripetuti fuq l-annimali jinkludu bidliet indikattivi ta' pereżempju l-immunotossicità, in-newrotossicità jew, disfunzjoni endokrinali, ikunu meħtieġ aktar ittestjar, pereżempju studji dwar is-sensitizzazzjoni jew testijiet differiti ta' newrotossicità Skont in-natura tal-prodott, jista' jkun meħtieġ li jsiru studji addizzjonali biex jiġi vvalutat il-mekkanizmu tal-effett tossiku jew il-potenzjal ta' irritazzjoni. Studji bħal dawn għandhom normalment isiru bil-formulazzjoni finali.

L-istat tal-gherf xjentifiku u l-linji gwida stabbiliti għandhom jiġu kkunsidrati meta jitfasslu studji bħal dawn u waqt il-valutazzjoni tar-riżultati tagħhom.

4.2. Il-proprietajiet mikrobijoloġiċi ta' residwi

4.2.1. L-effetti potenzjali fuq il-flora tal-imsaren tal-bniedem

Ir-riskju mikrobijoloġiku potenzjali pprezentat minn residwi ta' komposti anti-mikrobiċi għall-flora intestinali tal-bniedem għandu jkun investigat skont il-linji gwida stabbiliti.

4.2.2. L-effetti potenzjali fuq il-mikro-organizmi użati għall-ipproċessar industrijali tal-ikel

F'ċerti każijiet, jista' jkun meħtieġ li jsiru testijiet biex ikun iddeterminat jekk residwi mikrobijoloġiċi attivi jistgħux jinterferixxu fil-proċessi teknoloġiċi fl-ipproċessar industrijali tal-prodotti tal-ikel.

4.3. L-osservazzjonijiet fil-bnedmin

Għandha tkun provduta informazzjoni li turi jekk is-sustanzi farmakoloġikament attivi tal-prodott mediċinali veterinarji jintużawx bħala prodotti mediċinali f'terapija għall-bniedem; jekk dan ikun il-każ, għandha ssir gabra tal-effetti kollha osservati (inklużi reazzjonijiet negattivi) fil-bnedmin u dwar il-kawża tagħhom, sal-punt li huma jistgħu jkunu importanti għall-valutazzjoni tal-prodotti mediċinali veterinarji, meta xieraq inklużi r-riżultati minn studji ppubblikati; meta kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji jkunu huma stess mhux użati jew ma għadhomx jintużaw aktar bħala prodotti mediċinali fit-terapija tal-bniedem, ir-raġunijiet għandhom ikunu mogħtija.

4.4. *L-iżvilupp ta' reżistenza,*

Id-dejta dwar il-preżenza potenzjali ta' batterji resistenti ta' rilevanza għas-saħħa tal-bniedem hi neċessarja fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji. Il-mekkaniżmu tal-iżvilupp ta' reżistenza bħal din hu partikolarment importanti f'dan ir-rigward. Fejn meħtieġ, għandhom ikunu proposti miżuri biex jiġi limitat l-iżvilupp ta' reżistenza mill-użu intenzjonat tal-prodott mediċinali veterinarju.

Reżistenza rilevanti għall-użu kliniku tal-prodott għandha tiġi indirizzata skont il-Parti 4. Fejn rilevanti, għandha ssir referenza inkroċċjata għad-dejta ddefinita fil-Parti 4.

5. **Is-sigurezza tal-Utent**

Din it-taqsimha għandha tinkludi diskussjoni dwar l-effetti misjuba fit-taqsimiet li ġew qabel u jkunu konnessi mat-tip u d-daqs tal-espożizzjoni tal-bniedem għall-prodott bl-għan li jiġu fformulati twissijiet xierqa għall-utent u għall-miżuri oħra għall-immuniġġjar tar-riskju.

6. **Il-valutazzjoni ambjentali tar-riskju**

6.1. *Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali tal-prodotti mediċinali veterinarji li ma jikkonsistux jew li jikkonsistu f'organizmi ġenetikament modifikati.*

Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għandha ssir biex jiġu vvalutati l-effetti potenzjalment ta' ħsara, li l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju jista' jikkawża lill-ambjent u biex jiġi identifikat ir-riskju ta' effetti bħal dawn. Il-valutazzjoni għandha tidentifika wkoll kull miżuri ta' prekawzjoni li jistgħu jkunu meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju.

Din il-valutazzjoni għandha normalment isir f'żewġ fażijiet. *L-ewwel fażi tal-valutazzjoni għandha ssir dejjem.* Id-dettalji tal-valutazzjoni għandhom ikunu pprovduti skont il-linji gwida aċċettati. Din għandha tindika l-espożizzjoni potenzjali tal-ambjent għall-prodott u tal-livell ta' riskju assoċjat ma' espożizzjoni bħal din filwaqt li tikkunsidra b'mod partikolari l-punti li ġejjin:

- l-ispeċi magħżula tal-annimali, u l-użu propost ta' użu,
- il-metodu ta' kif jingħata, b'mod partikolari safejn probabbilment il-prodott jidhol direttament fis-sistemi ambjentali,
- il-possibbiltà tal-prodott, is-sustanzi attivi jew metaboliti rilevanti tiegħu fl-ambjent minn annimali ttrattati; persistenza fit-tneħħija ta' ħmieġ ta' din ix-xorta,
- it-tneħħija tal-prodott mediċinali veterinarju mhux użat jew prodott ta' skart iehor.

Fit-tieni fażi, għandha ssir, skont il-linji gwida stabbiliti, aktar investigazzjoni speċifika tad-destin u tal-effetti tal-prodott fuq eko-sistemi partikolari. Il-limitu tal-espożizzjoni tal-prodott għall-ambjent, u l-informazzjoni disponibbli dwar il-proprjetajiet fiżiċi/kimiċi, farmakoloġiċi u/jew tossikoloġiċi tas-sustanza(i) ikkonċernata(i), inklużi l-metaboliti f'każ ta' riskju identifikat, li kienet akkwistata waqt li kienu qed isiru testijiet u provi oħra meħtieġa minn din id-Direttiva għandhom jitqiesu.

6.2. *Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għall-prodotti mediċinali veterinarji li għandhom jew li jikkonsistu f'organizmi ġenetikament modifikati.*

Fil-każ ta' prodott mediċinali veterinarju li fih jew li jikkonsisti f'organizmi ġenetikament modifikati l-applikazzjoni għandha wkoll tkun akkumpanjata skont l-Artikolu 2 u l-Parti C tad-Direttiva 2001/18/KE.

KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI

Il-fajl ta' testijiet ta' sigurezza għandu jinkludi dan li ġejj:

- indici għall-istudji kollha inklużi fil-fajl;

- tiġi inkluża stqarrija li tikkonferma li d-dejta maghrufa mill-applikant waqt il-prezentazzjoni, sew jekk favorevoli sew jekk le;
- ġustifikazzjoni għall-ommissjoni ta' kull tip ta' studju;
- spjegazzjoni tal-inkluzjoni ta' kull tip ta' studju alternattiv;
- diskussjoni dwar il-kontribuzzjoni li kull studju li jkun sar qabel l-istudji li jkunu saru skont prattika tajba ta' laboratorju (PTL) skont id-Direttiva 2004/10/KE jista' jagħti lill-valutazzjoni ġenerali tar-riskju.

Kull rapport ta' studju għandu jinkludi:

- kopja tal-pjan ta' studju (il-protokoll);
- stqarrija ta' konformità ma' prattika tajba tal-laboratorju, fejn applikabbli;
- deskrizzjoni tal-metodi, l-apparati u l-materjali użati;
- deskrizzjoni u ġustifikazzjoni tas-sistema tat-testijiet;
- deskrizzjoni tar-riżultati miksuba, suffiċjentement fid-dettall li jippermetti li r-riżultati li jkunu vvalutati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur;
- analiżi statistika tar-riżultati fejn xieraq;
- diskussjoni tar-riżultati, b'kumment dwar livelli osservati u effetti mhux osservati, u dwar kull skoperta mhux normali;
- deskrizzjoni dettaljata u diskussjoni shiħa tar-riżultati tal-istudju dwar il-profil ta' sikurezza tas-sustanza attiva u r-rilevanza tagħha għall-valutazzjoni tar-riskji potenzjali pprezentati minn residwi għall-bnedmin.

B. Testijiet tar-residwi

KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJET

1. Introduzzjoni

Għall-finijiet ta' dan l-Anness, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90 ⁽¹⁾.

L-għan li jiġi studjat it-tnaqqis tar-residwi mit-tessuti li jittiekle jew mill-bajd, mill-halib u mill-għasel meħudin minn annimali ttrattati hu li jiġi stabbilit taħt liema kundizzjonijiet u sa liema limitu jistgħu jippersistu r-residwi fl-prodotti tal-ikel magħmulin minn dawn l-annimali. Barra minn hekk, l-istudji għandhom jagħmluha possibbli li jiġi ddeterminat perjodu ta' rtirar.

Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ikel, id-dokumentazzjoni dwar residwi għandha turi:

- (1) safejn, u għal kemm żmien, ir-residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew il-metaboliti tiegħu jippersistu fit-tessuti li jittiekle tal-annimali ttrattati jew fil-halib, bajd u/jew għasel miksuba minnhom;
- (2) li biex ikun evitat kull riskju għas-saħħa tal-konsumatur ta' prodotti tal-ikel minn annimali ttrattati, jew diffikultajiet fl-ipproċessar industrijali tal-prodotti tal-ikel, hu possibbli li jkunu stabbiliti perjodi realistiċi ta' rtirar li jistgħu jkunu osservati taħt kundizzjonijiet prattiċi ta' trobbija tal-bhejjem;
- (3) li l-metodi analitiċi użati fil-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi huma suffiċjentement ivaliditati biex tiġi pprovdata ż-żgħirezza neċessarja li d-dejta tar-residwi pprezentata hi adatta bhala l-bażi ta' perjodi ta' rtirar.

⁽¹⁾ ĠU L 224, 18.8.1990, p. 1.

2. **Metaboliżmu u kinetiċi residwi**

2.1. *Il-farmakokinetika (assorbiment, distribuzzjoni, metaboliżmu, u tnehhija ta' hmieg)*

Sommarju tad-dejta farmakokinetika għandu jiġi ppreżentat b'referenza inkroċċjata għall-istudji farmakokinetiċi fuq l-ispeċijiet magħżula ppreżentati fil-Parti 4. Ir-rapport shih tal-istudju ma għandux għalfejn ikun ippreżentat.

L-għan ta' studji farmakokinetiċi dwar residwi ta' prodotti mediċinali veterinarji hu li jkunu valutati l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u t-tnehhija tal-hmieġ tal-prodott fl-ispeċi magħżula.

Il-prodott finali, jew il-formulazzjoni, li għandu karatteristiċi komparabbli f'termini ta' bijodisponibilità bhala l-prodott finali, għandu jingħata lill-ispeċi magħżula ta' animali bid-doża massima rrakkomandata.

B'kunsiderazzjoni għall-metodu ta' kif jingħata, il-limitu tal-assorbiment tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun kompletament deskritt. Jekk jirriżulta li l-assorbiment sistemiku tal-prodotti għal applikazzjoni topika hu negligibbli, aktar studji dwar residwi ma jkunux meħtieġa.

Id-distribuzzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju fl-animall magħżul għandha tkun deskritta; il-possibbiltà ta' rbit ta' proteina tal-plasma, jew il-propagazzjoni fil-ħalib jew fil-bajd u tal-akkumulazzjoni ta' komposti lipofiliċi għandhom ikunu kkunsidrati.

Il-mogħdijiet tat-tnehhija tal-prodott bhala hmieg mill-animalli magħżula għandhom ikunu deskritti. Il-metaboliti prinċipali għandhom ikunu identifikati u kkaratterizzati.

2.2. *It-tnaqqis ta' residwi*

L-għan ta' dawn l-istudji, li jkejlu r-rata li biha r-residwi jonqsu fl-animall magħżul wara li jingħata għall-ahħar darba l-prodott mediċinali, hu li jippermetti d-determinazzjoni tal-perjodi ta' rtirar.

Fgħadd ta' drabi suffiċjenti wara li l-animall tat-test irċieva l-ahħar doża tal-prodott mediċinali veterinarju, il-kwantitajiet ta' residwi preżenti għandhom ikunu determinati b'metodi analitiċi vvalidati; il-proċeduri tekniċi, il-fiduċja, u s-sensittività tal-metodi użati għandhom ikunu speċifikati.

3. **Il-metodu analitiku tar-residwu**

Il-metodu(i) analitiku(ċi) użati fl-istudju (studji) tat-tnaqqis tar-residwi u fil-validazzjoni tiegħu (tagħhom) għandu(hom) jkun(ikunu) deskritt(i) fid-dettall.

il-karatteristiċi li ġejjin għandhom ikunu deskritti:

- l-ispeċifità,
- l-eżattezza,
- il-preċiżjoni,
- il-limitu ta' skoperta,
- il-limitu ta' kwantifikazzjoni,
- il-prattikabilità u l-applikabilità taħt kundizzjonijiet normali ta' laboratorju,
- is-suxxettibilità għall-interferenza,
- l-istabbiltà ta' residwi mgarrba.

Kemm ikun addattat jew le l-metodu analitiku propost għandu jkun valutat fid-dawl tal-istat tat-tagħrif xjentifiku u tekniku fil-mument meta l-applikazzjoni tkun mibgħuta.

Il-metodu analitiku għandu jiġi ppreżentat f'format miftiehem internazzjonalment.

KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI

1. L-identifikazzjoni tal-prodott

L-identifikazzjoni tal-prodott(i) mediċinali veterinarju(i) użata fl-ittejtjar għandha tkun ipprovduta, li tinkludi:

- il-kompożizzjoni,
- ir-riżultati tat-testijiet fiżiċi u kimiċi (qawwa u purità) għal-lott(ijiet) rilevanti,
- l-identifikazzjoni tal-lott,
- ir-relazzjoni mal-prodott finali,
- l-attività specifika u r-radjo-purità ta' sustanzi ttikkettjati,
- il-pożizzjoni tal-atomi li ngħatalhom tikketta fil-molekula;

Il-fajl tat-test ta' residwu għandu jinkludi:

- indici għall-istudji kollha inklużi fil-fajl;
- tiġi inkluża sqarrija li tikkonferma li d-dejta magħrufa mill-applikant waqt il-preżentazzjoni, sew jekk favorevoli sew jekk le;
- ġustifikazzjoni għall-ommissjoni ta' kull tip ta' studju;
- spjegazzjoni tal-inklużjoni ta' kull tip ta' studju alternattiv;
- diskussjoni tal-kontribuzzjoni li kull studju li jkun sar qabel il-PTL jista' jagħti lill-valutazzjoni ġenerali tar-riskju;
- perjodu propost ta' rtirar.

Kull rapport ta' studju għandu jinkludi:

- kopja tal-pjan ta' studju (il-protokoll);
- sqarrija ta' konformità ma' prattika tajba tal-laboratorju, fejn applikabbli;
- deskrizzjoni tal-metodi, l-apparati u l-materjali użati;
- deskrizzjoni tar-riżultati miksuba, suffiċjentement fid-dettall li tippermetti li r-riżultati li jkunu vvalutati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur;
- analiżi statistika tar-riżultati fejn xieraq;
- diskussjoni tar-riżultati;
- diskussjoni oġġettiva tar-riżultati akkwistati, u tal-proposti li jikkonċernaw il-perjodi meħtieġa ta' rtirar biex jiġi żgurat li ebda residwi li jistgħu jikkostitwixxu periklu għal konsumatur ma jkunu preżenti fil-prodotti tal-ikel miksub minn annimali ttrattati.

PARTI 4: PROVI LI JSIRU QABEL DAWK KLINIĊI U KLINIĊI

Id-dettalji u d-dokumenti, li għandu jkun hemm mal-applikazzjonijiet ta' awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq skont it-tielet inċiż tal-Artikoli 12(3)(i) għandhom jintbagħtu skont ir-rekwiżiti ta' hawn taht.

KAPITOLU I: REKWIŻITI TA' STUDJI LI JSIRU QABEL DAWK KLINIĊI

Studji pre-kliniċi huma mehtieġa biex tkun stabbilita l-attività farmakoloġika u t-tolleranza tal-prodotti.

A. Farmakoloġija**A.1. Il-farmakodinamika**

L-effetti farmakodinamici tas-sustanza(i) attiva(i) inklużi fil-prodott mediċinali veterinarju għandhom ikunu kkaratterizzati.

L-ewwel, il-mekkaniżmu ta' azzjoni u l-effetti farmakoloġici li fuqhom l-applikazzjoni rrakkomandata fil-prattika tkun ibbazata għandu jkun adegwatament deskritt. Ir-riżultati għandhom ikunu espressi f'termini kwantitattivi (bl-użu, pereżempju, ta' kurvaturi ta' doża-effett, kurvaturi ta' hin-effett, eċċ.) u, kull meta possibbli, fi tqabbil ma' sustanza li l-attività tagħha tkun magħrufa sew. Meta effikaċja akbar tkun mistennija minn sustanza attiva, id-differenza għandha tidher u turi li hi statistikament sinifikanti.

It-tieni, il-valutazzjoni farmakoloġika ġenerali tas-sustanza attiva għandha tkun ipprovduta, b'referenza speċjali għall-possibbiltà ta' effetti farmakoloġici sekondarji. B'mod ġenerali, l-effetti fuq il-funzjonijiet prinċipali tal-ġisem għandhom ikunu investigati.

Kull effett fuq il-karatteristiċi l-oħra tal-prodotti (bhalma huma l-mod li bih jingħataw jew il-formulazzjoni) dwar l-attività farmakoloġika tas-sustanza attiva għandhom ikunu investigati.

L-investigazzjonijiet għandhom ikunu intensifikati meta d-doża rrakkomandata tqarreb lejn doża li probabbilment tista' tipproduċi reazzjonijiet ħżiena.

It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri standard, għandhom ikunu deskritti f'tali dettall li jippermetti li jkunu riprodotti, u l-investigatur għandu jstabbilixxi l-validità tagħhom. Ir-riżultati sperimentali għandhom jintwerew biċċar, u, għal xi tipi ta' testijiet, is-sinifikat statistiku tagħhom għandu jkun ikkwotat.

Sakemm ma jingħatawx raġunijiet validi għall-kuntrarju, għandha tkun investigata wkoll kull modifikazzjoni kwantitattiva tar-reazzjonijiet li jirriżultaw minn sustanza li tingħata b'mod ripetut.

It-tagħqid fiss jista' jkun inkuraġġut jew għal raġunijiet farmakoloġici jew permezz ta' indikazzjonijiet kliniċi. Fl-ewwel każ, l-istudji farmakodinamici u/jew farmakokinetici għandhom juru dawk l-interazzjonijiet li jstgħu jagħmlu t-tagħqid fih innifsu ta' valur fl-użu kliniku. Fit-tieni każ, meta ġustifikazzjoni xjentifika għat-tagħqid mediċinali tkun imfittxa permezz ta' sperimentazzjoni klinika, l-investigazzjoni għandha tiddetermina jekk l-effetti mistennija mit-tagħqid jistgħux jidhru fl-animali u, għall-anqas, l-importanza ta' xi reazzjonijiet ħżiena għandha tiġi mistharrġa. Jekk xi tagħqid ikun jinkludi sustanza ġdida attiva, din tal-aħħar għandha tkun ġiet studjata mill-qiegħ.

A.2. L-iżvilupp ta' rezistenza

Fejn rilevanti, id-dejta dwar il-preżenza potenzjali ta' organiżmi rezistenti ta' rilevanza klinika hi neċessarja għal prodotti mediċinali veterinarji. Il-mekkaniżmu tal-iżvilupp ta' rezistenza bhal din hu partikolarment importanti f'dan ir-rigward. Għandhom ikunu proposti mill-applikant miżuri li jllimitaw l-iżvilupp ta' rezistenza mill-użu intenzjonat tal-prodott mediċinali veterinarju.

Fejn rilevanti, għandha ssir referenza inkroċċjata għad-dejta ddefinita fil-Parti 3.

A.3. Il-farmakokinetika

Dejta farmakokinetika bażika li tikkonċerna sustanza attiva ġdida mehtieġa fil-kuntest tal-valutazzjoni tas-sigurezza klinika u tal-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju.

L-ghanijiet tal-istudji farmakokinetiċi fl-ispeċi magħżula ta' annimali tista' tinqasam fi tliet oqsma prinċipali:

- (i) farmakokinetika deskrittiva li twassal għad-determinazzjoni ta' parametri bażiċi;
- (ii) l-użu ta' dawn il-parametri biex jiġu investigati r-relazzjonijiet bejn is-sistema ta' doża, il-plasma u l-koncentrazzjoni tat-tessuti matul iż-żmien u l-effetti farmakoloġiċi, terapewtiċi jew tossiċi;
- (iii) fejn adatt, titqabbel il-kinetika bejn id-diversi speċijiet magħżulin u jiġu studjati differenzi possibbli tal-ispeċijiet li jkollhom impatt fuq is-sigurezza tal-animall magħżul u l-effikazzja tal-prodott mediċinali veterinarju.

Fl-ispeċi magħżula ta' annimali, studji farmakokinetiċi huma, bhala regola, neċessarji bhala komplement għall-istudji farmakodinamiċi biex jiġi appoġġat it-twaqqif ta' sistemi effettivi ta' doża (il-mod u l-post fejn tinghata, id-doża, l-intervall bejn id-dożi, l-għadd li jinghata, eċċ.). Studji farmakokinetiċi addizzjonali għandhom imnejn ikunu meħtieġa biex jiġu stabbiliti sistemi ta' doża skont il-fatturi ta' ċerta popolazzjoni.

Fejn studji farmakokinetiċi ġew ippreżentati fil-Parti 3 jista' jsiru referenzi inkroċċjati għal studji bhal dawn.

Fil-każ ta' tagħqid ġdid ta' sustanzi magħrufa li ġie investigat skont id-dispożizzjonijiet ta' din id-Direttiva, studji farmakokinetiċi tat-tagħqida fissa mhumiex meħtieġa jekk jista' jkun iġġustifikat li l-ghoti tas-sustanzi attivi b'tagħqida fissa ma tbiddilx il-proprietajiet farmakokinetiċi tagħhom.

Studji xierqa tal-bijodisponibilità għandhom isiru biex tkun stabbilita l-bijoekwivalenza:

- meta prodott mediċinali veterinarju riformulat jitqabbel mal-wiehed eżistenti;
- fejn meħtieġ għall-paragun ta' metodu ġdid jew mod ta' kif jinghata ma' wiehed stabbilit.

B. Tolleranza fl-ispeċi magħżula ta' annimali

It-tolleranza lokali u sistematika tal-prodott mediċinali veterinarju għandha tiġi investigata fuq l-ispeċi magħżula ta' annimali. L-ghan ta' dawn l-istudji hu li jiġu kkaratterizzati s-sinjali ta' intolleranza u li jiġi stabbilit margni adegwat ta' sigurezza li juża l-mod(i) irakkomandat(i) ta' kif jinghata. Dan jista' jsir billi tiżdied id-doża terapewtika u/jew it-tul ta' żmien tat-trattament. Ir-rapport dwar il-provi għandu jkollu dettalji dwar l-effetti farmakoloġiċi mistennija u dwar ir-reazzjonijiet negattivi.

KAPITOLU II: REKWIZITI KLINIĊI

1. Il-prinċipji ġenerali

L-ghan ta' provi kliniċi hu li juri jew jissostanzja l-effett ta' prodott mediċinali veterinarju wara li jinghata skont is-sistema proposta ta' doża permezz tal-mod propost ta' kif għandu jinghata u, li jispeċifika l-indikazzjonijiet u l-kontra-indikazzjonijiet tiegħu skont l-ispeċi, età, razza u sess, l-istruzzjonijiet dwar l-użu tiegħu kif ukoll kull reazzjoni negattiva li jista' jkollu.

Dejta sperimentali għandha tkun ikkonfermata b'dejta miksuba f'kundizzjonijiet normali fil-qasam.

Sakemm ma jkunx ġustifikat, provi kliniċi għandhom isiru b'annimali kkontrollati (provi kliniċi kkontrollati). Ir-riżultati tal-effikazzja miksuba għandhom jitqabblu ma' dawg tal-ispeċi magħżula ta' annimali li rċevew prodott mediċinali veterinarju awtorizzat fil-Komunità għall-istess indikazzjonijiet ta' użu fl-istess speċi magħżula ta' annimali, jew placebo jew ebda trattament. Ir-riżultati kollha miksuba, kemm jekk pożittivi u kemm negattivi, għandhom ikunu rrapportati.

Prinċipji statistiċi stabbiliti għandhom jintużaw fit-tfassil tal-protokoll, fl-analiżi u l-valutazzjoni tal-provi kliniċi, hlief jekk iġġustifikat.

Fil-każ ta' prodott mediċinali veterinarju maħsub primarjament għal użu bħala stimulant, għandha tinghata attenzjoni partikolari:

- (1) lill-ammont ta' produzzjoni tal-annimal,
- (2) lill-kwalità tal-prodott tal-annimal (kwalitajiet organolettiċi, nutrizzjonali, iġienici u teknoloġiċi),
- (3) lill-effikaċja nutrizzjonali u t-tkabbir tal-ispeċi magħżula ta' annimali,
- (4) lill-qagħda generali tas-saħħa tal-ispeċi magħżula ta' annimali.

2. It-tweqqif tal-provi kliniċi

It-testijiet kliniċi veterinarji għandhom isiru skont protokoll iddettaljat ta' prova.

Provi kliniċi fil-post għandhom isiru skont il-prinċipji stabbiliti tal-prattiċi kliniċi tajba, hlief jekk iġġustifikat b'mod ieħor.

Qabel ma tibda xi prova fil-post, għandha tinkiseb u tkun dokumentata l-approvazzjoni infurmata tas-sid tal-annimali li għandhom jintużaw fil-prova. B'mod partikolari, is-sid tal-annimali għandu jkun infurmat bil-miktub bil-konsegwenzi tal-partecipazzjoni fil-prova dwar id-disponiment sussegwenti tal-annimali ttrattati jew it-teħid ta' oġġetti tal-ikel minn annimali ttrattati. Kopja ta' dan l-avviż, kontro-iffirmata u datata minn sid l-annimal, għandha tkun inkluża fid-dokumentazzjoni tal-prova.

Sakemm il-prova fil-post ma titwettaqx b'intenzjoni għamja, għandhom japplikaw id-dispożizzjonijiet tal-Artikoli 55, 56 u 57 b'analogija għat-tqeghid tat-tikketti tal-formulazzjonijiet maħsuba għall-użu fi provi kliniċi veterinarji fil-post. Fil-każijiet kollha, il-kliem 'għall-użu fi provi veterinarji kliniċi fil-post biss' għandhom jidher b'mod prominenti u li ma jithassarx fuq it-tikketta.

KAPITOLU III: DETTALJI U DOKUMENTI

Il-fajl dwar l-effikaċja għandu jinkludi d-dokumentazzjoni li ssir qabel dik klinika u d-dokumentazzjoni klinika u/jew ir-riżultati tal-provi, sew jekk favorevoli jew mhux favorevoli għal prodotti mediċinali veterinarji, biex tkun possibbli valutazzjoni ġenerali oġġettiva tal-bilanċ bejn ir-riskju/benefiċċju tal-prodott.

1. Ir-riżultati ta' provi li jsiru qabel daww kliniċi

Fejn possibbli għandhom jinghataw dettalji tar-riżultati ta':

- (a) testijiet li juru azzjonijiet farmakoloġiċi;
- (b) testijiet li juru l-mekkanizmi farmakodinamiċi essenzjali tal-effetti terapewtiċi;
- (ċ) testijiet li juru l-profil prinċipali farmakokinetiku.
- (d) testijiet li juru s-sigurezza tal-annimal magħżul;
- (e) testijiet li jinvestigaw ir-reżistenza.

F'każ ta' riżultati mhux mistennija waqt li għaddejnin it-testijiet, dawn għandhom ikunu dettaljati.

Barra minn hekk id-dettalji li ġejjin għandhom ikunu provduti fl-istudji kollha li jsiru qabel daww kliniċi:

- (a) sommarju;
- (b) protokoll sperimentali dettaljat li jagħti deskrizzjoni tal-metodi, apparat u materjali użati, dettalji bħal l-ispeċi, l-età, il-piż, is-sess, in-numru, ir-razza jew il-varjetà tal-annimali, l-identifikazzjoni tal-annimali, id-doża, il-mod u l-iskeda ta' kif tinghata;

- (c) analiżi statistika tar-riżultati, meta rilevanti;
- (d) diskussjoni oġġettiva dwar ir-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar l-effikaċja u s-sigurezza tal-prodott mediċinali veterinarju.

L-ommissjoni totali jew parzjali ta' din id-dejta għandha tkun iġġustifikata.

2. Ir-riżultati tal-provi kliniċi

Id-dettalji kollha għandhom jingħataw minn kull wiehed mill-investigaturi fuq karti individwali ta' registrazzjonijiet fil-każ ta' trattament individwali u fuq karti ta' registrazzjonijiet kollettivi fil-każ ta' trattament kollettiv.

Id-dettalji mogħtija għandhom jiehdu l-forma li ġejja:

- (a) l-isem, l-indirizz, il-funzjoni u l-kwalifiki tal-investigatur responsabbli;
- (b) il-post u d-data tat-trattament; l-isem u l-indirizz ta' sid l-animali;
- (c) id-dettalji tal-protokoll kliniku tal-prova li jagħtu deskrizzjoni tal-metodi użati, inklużi metodi bl-addoċċ u bl-ghama, dettalji bħall-mod u l-iskeda ta' kif tingħata d-doża, id-doża, l-identifikazzjoni ta' animali tal-prova, speċi, razez u varjetajiet, età, piż, sess, status fiżjoloġiku;
- (d) il-metodu tal-immaniġġjar u għalf tal-animali, li jiddikjara l-kompożizzjoni tal-għalf u n-natura u l-kwantità ta' kull addittivi fl-għalf;
- (e) l-istorja tal-każ (dettaljata kemm jista' jkun), inkluża l-okkorrenza u kors ta' kull mard inter-korrenti;
- (f) dijanjosi u mezzi użati biex saret;
- (g) is-sinjali kliniċi, jekk possibbli skont kriterji konvenzjonali;
- (h) l-identifikazzjoni preċiża tal-formulazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju użat fil-prova klinika u r-riżultati tat-testijiet fiżiċi u kimiċi għal-lott(ijiet) rilevanti;
- (i) id-doża tal-prodott mediċinali veterinarju, metodu, il-mod u l-frekwenza ta' meta tingħata u prekawzjonijiet, jekk ikun hemm, meħuda waqt li tingħata (kemm iddum l-injezzjoni, eċċ.);
- (j) kemm iddum il-kura u l-perjodu ta' osservazzjoni ta' wara;
- (k) id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali veterinarji oħra li jkunu ngħataw waqt il-perjodu ta' eżaminazzjoni, jew qabel jew fl-istess hin mal-prodott tat-test u, fil-każ tal-aħħar, dettalji dwar kull interazzjoni osservata;
- (l) ir-riżultati kollha tal-provi kliniċi, li jiddeskrivu b'mod sħiħ ir-riżultati bbażati fuq il-kriterji ta' effikaċja u l-punti tal-għanijiet speċifiċi fil-protokoll kliniku tal-provi, inklużi r-riżultati tal-analiżi statistika, jekk xieraq;
- (m) id-dettalji kollha dwar okkorrenza *mhux maħsuba*, kemm jekk hżiena jew le, u dwar kull miżuri meħuda b'konsewgenza; ir-relazzjoni kawża/effett għandha tkun investigata jekk ikun possibbli;
- (n) l-effett tal-imġiba tal-animali jekk xieraq;

- (o) effetti fuq il-kwalità tal-oġġetti tal-ikel miksuba minn animali trattati, partikolarment fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għall-użu bħala stimulant għall-prestazzjoni;
- (p) konklużjoni dwar is-sigurezza u l-effikaċja f'kull każ individwali jew, gabra fil-qasir f'termini ta' frekwenzi jew varjabbli adatti oħra fejn hu kkonċernat trattament massiv ieħor.

Tneħhija ta' oġġett wieħed jew aktar (a) sa (p) għandha tkun iġġustifikata.

Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jagħmel l-arranġamenti kollha meħtieġa biex jiżgura li d-dokumenti oriġinali, li ffurmaw il-bażi tad-dejta li nġhata, jinżammu għall-anqas għal hames snin wara li l-prodott mediċinali veterinarju ma jkunx aktar awtorizzat.

Fir-rigward ta' kull prova klinika, l-osservazzjonijiet kliniċi għandhom jingabru fil-qosor f'sinopsi tal-provi u r-riżultati tagħhom, li jindikaw b'mod partikolari:

- (a) in-numru tal-kontroll u l-animali tat-test kemm individwalment jew inkella kollettivament, b'analizi skont l-ispeċi, ir-razza jew il-varjetà, l-età u s-sess;
- (b) in-numru ta' animali rtirati qabel iż-żmien tal-provi u r-raġunijiet għal dan l-irtirar;
- (ċ) fil-każ ta' animali tal-kontroll, jekk:
 - ma rċevew ebda trattament, jew
 - irċevew placebo, jew
 - irċevew prodott mediċinali veterinarju ieħor awtorizzat fil-Komunità għall-istess indikazzjoni għal użu fuq l-istess speċi magħzula ta' animal, jew
 - irċevew l-istess is-sustanza attiva taht investigazzjoni f'formolazzjoni differenti jew b'mod differenti;
- (d) il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi osservati;
- (e) l-osservazzjonijiet rigward l-effett fuq l-imġiba tal-animal, jekk meħtieġ;
- (f) iddetalji dwar animali tat-test li jistghu jkunu friskju akbar minhabba l-età tagħhom, il-mod ta' kif jitrabbew u jingħalfu, jew l-ghan li għalih huma magħmula, jew animali li l-kundizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom titlob kunsiderazzjoni speċjali;
- (g) il-valutazzjoni statistika tar-riżultati.

Fl-aħhar, l-investigatur għandu jasal għal konklużjonijiet ġenerali dwar l-effikaċja u s-sigurezza tal-prodott mediċinali veterinarju fil-kundizzjonijiet proposti ta' użu, u b'mod partikolari kull informazzjoni utli relatata ma' indikazzjonijiet u kontra-indikazzjonijiet, doża u tul medju tat-trattament u meta xieraq, kull interazzjoni osservata ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra jew addittivi tal-ghalf kif ukoll kull prekawzjoni speċjali li għandha tittiehed waqt it-trattament u s-sintomi kliniċi ta' doża eċċessiva, meta osservat.

Fil-każ ta' prodotti ta' taġħqid fiss, l-investigatur għandu wkoll jiġbed konklużjonijiet dwar is-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott meta pparagunat mal-ġhoti separat tas-sustanzi attivi involuti.

TITOLU II

REKWIŻITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI

Bla ħsara għal rekwiżiti speċifiċi stabbiliti mil-leġislazzjoni Komunitarja għall-kontroll u l-eradikazzjoni ta' mard speċifiku infettuż tal-annimali, ir-rekwiżiti li ġejjin għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, hliet meta l-prodotti huma intenzjonati għall-użu f'ċerti speċijiet jew b'indikazzjonijiet speċifiċi kif iddefiniti fit-Titolu III u fil-linji gwida rilevanti.

PARTI 1: SOMMARJU TAD-DOKUMENT

A. INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA

Il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, li hu s-sugġett tal-applikazzjoni, għandu jkun identifikat bl-isem u bl-isem tas-sustanza/i attiva/i, flimkien mal-attività, il-qawwa jew konċentrazzjoni u l-forma farmaċewtika, il-mod u l-metodu ta' kif jingħata u d-deskrizzjoni tal-preżentazzjoni finali tal-prodott, inkluż l-ippakkjar, it-tikketta u l-fuljett. Dilwenti jistgħu jiġu ppakkjati flimkien mal-kunjetti tat-tilqim jew separatament.

Informazzjoni dwar id-dilwenti meħtieġa biex issir il-preparazzjoni finali tat-tilqima għandha tkun inkluża fil-fajl. Prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku jitqies bħala prodott wiehed anki meta aktar minn dilwent wiehed hu meħtieġ biex il-preparazzjonijiet differenti tal-prodott finali jkunu jistgħu jiġu ppreparati, li jista' jingħataw b'modi jew metodi differenti ta' kif jingħataw.

L-isem u l-indirizz tal-applikant għandhom ikunu mogħtija, flimkien mal-isem u l-indirizz tal-manifattur u s-siti involuti fl-istadji differenti tal-manifattura u l-kontroll (inkluż il-manifattur tal-prodott lest u l-manufattur/i tas-sustanza/i attiva/i u meta rilevanti l-isem u l-indirizz tal-importatur.

L-applikant għandu jidentifika n-numru u t-titoli ta' volumi ta' identifikazzjoni mibgħuta b'appoġġ għall-applikazzjoni u jindika liema kampjuni, jekk ikun hemm, ikunu provduti wkoll.

Mehmuża mad-dejta amministrattivi għandu jkun hemm kopji tad-dokument li juri li l-manifattur hu awtorizzat biex jipproduċi prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, kif iddefinit fl-Artikolu 44. Barra minn hekk, il-lista ta' organiżmi li jgħaddu mill-idejn fis-sit tal-produzzjoni għandha tingħata.

L-applikant għandu jippreżenta lista ta' pajjiżi li fihom ingħatat l-awtorizzazzjoni, u lista ta' pajjiżi li fihom applikazzjoni giet ippreżentata jew rifjutata.

B. SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT FIL-PAKKETT

L-applikant għandu jipproponi sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, skont l-Artikolu 14.

Test propost għat-tikketta għat-tqegħid dirett fil-pakkett u fuq barra għandu jkun ipprovdut skont it-Titolu V ta' din id-Direttiva, flimkien ma' fuljett fil-pakkett fejn jinhtieg li jkun hemm wiehed skont l-Artikolu 61. Barra minn hekk, l-applikant għandu jipprovi kampjun jew kampjuni jew finti tal-preżentazzjoni(jiet) finali tal-prodott mediċinali veterinarju tal-anqas b'wahda mil-lingwi uffiċjali tal-Unjoni Ewropea; il-finta tista' tiġi pprovduta bl-iswed jew bl-abjad u b'mod elettroniku fejn ftehim prijoritarju jkun ġie akkwistat mingħand l-awtorità kompetenti.

Ċ. SOMMARJI DDETTALJATI U KRITIĊI

Kull sommarju ddettaljat u kritiku msemmi fit-tieni subparagrafu tal-Artikolu 12(3) għandu jkun ippreparat fid-dawl tal-qagħda tal-għerf xjentifiku fil-hin tal-preżentazzjoni tal-applikazzjoni. Hu għandu jkollu valutazzjoni tad-diversi testijiet u provi, li jikkostitwixxi l-fajl ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u għandu jindirizza l-punti kollha rilevanti għall-valutazzjoni tal-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku. Hu għandu jagħti r-riżultati ddettaljati dwar it-testijiet u l-provi ppreżentati u r-referenzi biblijografici preċiżi.

Id-dejta kollha importanti għandhom jingabru f'sommarju f'appendiċi għas-sommarji ddettaljati u kritiċi kull meta possibbli f'forma ta' tabella jew grafika. Is-sommarji ddettaljati u kritiċi għandu jkollhom referenzi inkroċċjati preċiżi għall-informazzjoni li tkun tinsab fid-dokumentazzjoni prinċipali.

Is-sommarji ddettaljati u kritiċi għandhom ikunu ffirmati u ddatati, u għandha tinhemeż informazzjoni dwar il-kompetenza edukattiva, it-taħriġ u l-esperjenza professjonali tal-awtur. Ir-relazzjoni professjonali tal-awtur mal-applikant għandha tiġi ddikjarata.

PARTI 2: INFORMAZZJONI KIMIKA, FARMAĊEWTIKA U BIJOLOĠIKA/MIKROBIJOLOĠIKA (KWALITÀ)

Il-proċeduri kollha tat-testijiet għandhom jissodisfaw il-kriterji għall-analiżi u l-kontroll tal-kwalità tal-materjali ta' bidu u tal-prodott lest u għandhom ikunu proċeduri vvalidati. Għandhom ikunu provduti r-risultati tal-istudji ta' validazzjoni. Kull apparat speċjali u tagħmir li jista' jintuża għandu jkun deskritt f'dettall adegwat, possibbilment flimkien ma' dijamgramma. Il-formoli tar-reagenti tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati, jekk ikun mehtieg, bil-metodu ta' manifattura.

Fil-każ ta' proċeduri dwar l-ittestjar inklużi fil-Farmakopea Ewropea jew il-farmakopea ta' Stat Membru, din id-deskrizzjoni tista' tkun sostitwita b'referenza dettaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

Meta disponibbli, għandu jintuża materjal ta' referenza kimika u bijoloġika tal-Farmakopea Ewropea. Meta preparazzjonijiet u standards ta' referenza ohra huma użati, għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall.

A. DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI

1. Id-dettalji kwalitattivi

B'dettalji kwalitattivi tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku wiehed għandu jifhem id-denominazzjoni jew deskrizzjoni ta':

- is-sustanza(i) attiva(i),
- il-kostitwenti tal-awżiljari,
- il-kostitwent(i) tal-eċċipjenti, hi x'inhi n-natura tagħhom jew il-kwantità użata, inklużi preżervattivi, stabilizzaturi, emulsifikanti, materji koloranti, sustanzi għat-toghma, aromatiċi, li jimmarkaw, eċċ.,
- il-kostitwenti tal-forma farmaċewtika li tingħata lill-annimali.

Dawn id-dettalji għandhom ikunu supplimentati b'kull dejta rilevanti dwar il-kontenitur u, fejn xieraq, il-mod ta' kif jingħalaq, flimkien ma' dettalji dwar xi għodda li bihom il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku se jintuża jew jingħata u li jitwasslu mal-prodott mediċinali. Jekk l-apparat ma jingħatax flimkien mal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, għandha tkun ipprovduta evidenza rilevanti dwar l-apparat, fejn mehtieg, għall-valutazzjoni tal-prodott.

2. Terminoloġija tas-soltu

It-'terminoloġija tas-soltu', li għandha tintuża biex ikunu deskritti l-kostitwenti ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, għandha tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet l-ohra tal-Artikolu 12(3)(c):

- fir-rigward ta' sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri, it-titolu ewlieni tal-monografija inkwistjoni, li għandu jkun obbligatorju għas-sustanzi kollha, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata,
- fil-każ ta' sustanzi ohra, l-isem internazzjonali mhux speċjalizzat rrikkmandat mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Saħħa, li jista' jkun flimkien ma' ismijiet mhux speċjalizzati ohra jew, fin-nuqqas ta' dan, id-denominazzjoni eżatta xjentifika; is-sustanzi li ma għandhomx isem internazzjonali mhux proprjetarju jew isem xjentifiku eżatt għandhom jiġu deskritti b'dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex kienu ppreparati, issupplimentati, meta adatt, bi kwalunkwe dettalji rilevanti ohra,
- dwar materji koloranti, denominazzjoni bil-kodiċi 'E' assenjat lilhom fid-Direttiva 78/25/KEE.

3. Id-dettalji kwantitattivi

Biex jingħataw id-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi attivi ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, hu meħtieġ li kull meta possibbli jkun speċifikat in-numru ta' organiżmi, il-kontenut speċifiku ta' proteini, il-massa, in-numru ta' Unitajiet Internazzjonali (UI) jew unitajiet ta' attività biologika, jew kull unit ta' doża jew volum, u b'kunsiderazzjoni għall-awżiljari u għall-kostitwenti tal-eċċipjenti, il-massa jew il-volum ta' kull wiehed minnhom, u billi jithalla spazju għad-dettalji pprovduti fit-taqsimha B.

Meta Unit Internazzjonali ta' attività biologika tkun giet iddefinita, din għandha tintuża.

L-unitajiet ta' attività biologika li għalihom ma teżisti ebda dejta ppubblikata għandhom ikunu espressi b'mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tal-ingredjenti, pereżempju billi jitniżżel l-effett immunoloġiku li fuqu hu bbażat il-metodu biex tkun iddeterminat d-doża.

4. Il-prodott ta' żvilupp

Għandha tingħata spjegazzjoni dwar il-kompożizzjoni, il-komponenti u l-kontenituri, appoġġata b'dejta xjentifika dwar il-prodott ta' żvilupp. L-eċċess, b'gustifikazzjoni għalih, għandu jkun iddikjarat.

B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' PRODUZZJONI

Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura li tkun mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 12(3)(d), għandha tkun abbozzata b'mod li taġġti deskrizzjoni adegwata tan-natura tal-operazzjonijiet użati.

Għal dan l-għan id-deskrizzjoni għandha tinkludi minn tal-anqas:

- l-istadji diversi ta' manifattura (inklużi l-produzzjoni tal-antiġen u l-proċeduri ta' purifikazzjoni) biex tkun tista' ssir valutazzjoni tar-riproducibilit tal-proċedura tal-manifattura u tar-riskji ta' effetti negattivi fuq il-prodotti lesti, bħal kontaminazzjoni mikrobijoloġika; il-validazzjoni ta' fażijiet prinċipali fil-proċess ta' produzzjoni għandha tkun murija u l-validazzjoni tal-proċess ta' produzzjoni b'mod shih għandha tinwera b'forniment ta' riżultati ta' tliet lottijiet konsekuttivi prodotti li jużaw il-metodu deskrit,
- fil-każ ta' manifattura kontinwa, id-dettalji kollha dwar prekawżjonijiet meħuda biex tkun żgurata l-omogeneità u l-konsistenza ta' kull lott tal-prodott lest,
- l-elekar tas-sustanzi bil-passi adatti fejn dawn jintużaw, inklużi dawk li ma jistgħux jiġu rkuprati matul il-manifattura,
- id-dettalji tat-tahlit, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha użati,
- id-dikjarazzjoni dwar l-istadji tal-manifattura li fiha isir it-tehid ta' kampjuni għat-testijiet ta' kontroll ta' waqt il-produzzjoni.

Ċ. PRODUZZJONI U KONTROLL TA' MATERJALI TA' BIDU

Għall-għanijiet ta' dan il-paragrafu b'materjali ta' bidu wiehed għandu jifhem il-komponenti kollha użati fil-produzzjoni ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku. Sustanza ta' kultivazzjoni li tikkonsisti f'diversi komponenti użati fil-produzzjoni tas-sustanza attiva għandha titqies bħala wiehed mill-materjali ta' bidu. Madankollu, il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva ta' kull sustanza ta' kultivazzjoni għandha tkun ippreżentata safejn l-awtoritajiet jikkunsidraw li din l-informazzjoni hi rilevanti għall-kwalità tal-prodott lest u għal kull riskju li jista' jinqala'. Jekk materjali ta' oriġini mill-annimali jintużaw għal preparazzjoni ta' din is-sustanza ta' kultivazzjoni, għandhom jiġu inklużi l-ispeċi tal-annimali u t-tixju użat.

Il-fajl għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet, l-informazzjoni dwar it-testijiet li jridu jsiru għall-kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali ta' bidu u r-riżultati tal-lottijiet għall-komponenti kollha użati u għandu jkun ippreżentat skont id-dispożizzjonijiet li ġejjin.

1. Materjali ta' bidu elenkati fil-Farmakopej

Il-monografiji tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabli għal materjali ta' bidu kollha li jidhru fiha.

Dwar sustanzi oħra, kull Stat Membru jista' jitlob osservanza tal-farmakopea nazzjonali tiegħu dwar prodotti manifatturati fit-territorju tiegħu.

Kostitwenti li jissodisfaw il-htigijiet tal-Farmakopea Ewropea jew tal-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri għandhom jitqiesu li jikkonformaw biżżejjed mal-Artikolu 12(3)(i). F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi analitiċi tista' tinbidel preferenza ddetaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

Materja koloranti għandha, fil-każijiet kollha, tissodisfa l-htigijiet tad-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE.

It-testijiet ta' rutina magħmula fuq kull lott ta' materjali ta' bidu jridu jkun kif dikjarati fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Jekk testijiet barra minn dawk imsemmija fil-farmakopej jkun użati, għandha tingħata prova li l-materjali ta' bidu jissodisfaw il-htigijiet ta' din il-farmakopea.

Fkażijiet meta speċifikazzjoni jew dispożizzjonijiet oħra f'monografija tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru jistgħu ma jkunux biżżejjed biex jiżguraw il-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet mill-applikant aktar adatti għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. L-allegata insuffiċjenza għandha tkun irrapportata l-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni.

Fkażijiet fejn materjal ta' bidu ma jkunx deskritt la fil-Farmakopea Ewropea u l-anqas fil-farmakopea ta' Stat Membru, konformità mal-monografu tal-farmakopea ta' pajjiż terz hi aċċettabbli; f'dawn il-każijiet, l-applikant għandu jibgħat kopja tal-monografu flimkien meta meħtieġ mal-validazzjoni tal-proċeduri tat-test li jkun hemm fil-monografu u bi traduzzjoni fejn xieraq.

Meta jintużaw materjali ta' bidu ta' oriġini mill-annimali, dawn għandhom ikunu konformi mal-monografiji rilevanti inklużi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea. It-testijiet u l-kontrolli li jsiru għandhom ikunu adatti għall-materjal ta' bidu.

L-applikant għandu jissupplixxi dokumentazzjoni biex juri li l-materjali ta' bidu u l-manifattura tal-prodott mediku veterinarju hu konformi mar-rekwiżiti tan-Nota għal Linji Gwida dwar it-tnaqqis tar-riskju li jiġu trażmessi agenti tal-enċefalopatija spongiformi tal-annimali permezz ta' prodotti mediċinali għal bniedem u veterinarji, kif ukoll mar-rekwiżiti tal-monografija tal-Farmakopea Ewropea. Iċ-Certifikati ta' Adattabilità mahruġin mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u l-Kura tas-Saħħa, b'referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jistgħu jintużaw biex juru l-konformità.

2. Il-materjali ta' bidu mhux elenkati fil-farmakopej

2.1. Il-materjali ta' bidu b'oriġini bijoloġika

Id-deskrizzjoni għandha tkun mogħtija fil-forma ta' monografija.

Kull meta possibbli, il-produzzjoni ta' tilqim għandha tkun ibbażata fuq sistema ta' lottijiet ta' żerriegħa u fuq bankijiet stabbiliti ta' żrieragħ ta' ċelloli. Għall-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jikkonsistu f'serumijiet, l-oriġini, is-saħħa ġenerali u l-istatus immunoloġiku tal-annimali li jipproduċu għandhom ikunu indikati u għandhom jintużaw materjali ddefiniti ta' sors miġburin flimkien.

L-oriġini, inkluż ir-reġjun ġeografiku, u l-istorja ta' materjali ta' bidu għandhom jiġu deskritti u d-dokumentati. Għall-materjali ta' bidu mfassla ġenetikament din l-informazzjoni għandha tkun tinkludi ddetalji bħad-deskrizzjoni taċ-ċelluli tal-bidu jew varjetajiet, il-kostruzzjoni tal-vettur ta' espressjoni (isem, oriġini, funzjoni tar-replika, promotur ta' dak li jgħawwi u elementi regolari oħra), kontroll tas-sekwenza tad-DNA jew RNA effettivament inserita, sekwenzi oligonukleotidiċi ta' vettur plażmidu fiċ-ċelluli, plażma użata għall-kotransfezzjoni, ġeni miżjuda jew imnaqqsa propjetajiet bijoloġiċi tal-kostruzzjoni finali u l-ġeni espressi, numru tal-kopja u stabbilità ġenetika.

Materjali dwar żerriegħa, inklużi żrieragħ ta' ċelluli u serum nej għall-produzzjoni anti-serum għandhom ikunu ttestjati għal aġenti identifikanti u estranji.

Għandha tingħata informazzjoni dwar is-sustanzi kollha ta' oriġini bijoloġika użati f'kull stadju fil-proċedura tal-manifattura. L-informazzjoni għandha tinkludi:

- id-dettalji dwar il-sorsi tal-materjali,
- id-dettalji dwar kull ipproċessar, purifikazzjoni u inattivazzjoni applikata, b'dejta dwar il-validazzjoni ta' dawn il-proċessi u kontrolli matul il-produzzjoni,
- id-dettalji dwar kull test għal kontaminazzjoni magħmul fuq kull lott tas-sustanza.

Jekk il-preżenza ta' aġenti estranji tkun skoperta jew suspettata, il-materjal korrispondenti għandu jitneħħa jew jintuża f'ċirkostanzi eċċezzjonali biss meta aktar proċessar tal-prodott jiżgura l-eliminazzjoni tagħhom u/jew l-inattivazzjoni; għandha tintwera l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni ta' aġenti estranji bħal dawn.

Meta jintużaw żrieragħ ta' ċelluli, il-karatteristiċi taċ-ċelluli għandhom ikunu murija li baqgħu mhux mibdula sal-ghola livell ta' propagazzjoni użata għall-produzzjoni.

Għall-vaċċini hajjin attenwati, għandha tingħata prova tal-istabbiltà tal-karatteristiċi attenwanti taż-żerriegħa.

Għandha tingħata dokumentazzjoni biex jintwera li l-materjali ta' żerriegħa, lottijiet ta' serum u materjali oħra li joriġinaw mill-ispeċi ta' annimal rilevanti għat-trażmissjoni tat-TSE li tkun skont in-Nota għal Linji Gwida dwar l-imminizzar tar-riskju li jiġu trażmessi aġenti tal-enċefalopatija sponġiformi tal-annimali permezz ta' prodotti mediċinali għal bniedem u veterinarji, kif ukoll mal-monografija korrispondenti tal-Farmakopea Ewropea. Iċ-Ċertifikati ta' Adattabilità mahruġin mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u l-Kura tas-Saħħa, b'referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jistgħu jintużaw biex juru l-konformità.

Meta jkun meħtieġ, kampjuni bijoloġiċi tal-materjal ta' bidu jew ta' reaġenti użati fil-proċedura tal-ittestjar għandhom ikunu provduti biex l-awtorità kompetenti tkun tista' tirranġa biex isiru testijiet ta' kontroll.

2.2. Il-materjali ta' bidu ta' oriġini mhux bijoloġika

Id-deskrizzjoni għandha tingħata fil-forma ta' monografija taht l-intestaturi li ġejjin:

- l-isem tal-materjal ta' bidu li jissodisfa l-htigijiet ta' punt 2 tat-Taqsima A għandu jkun issupplimentat b'kull sinonimi kummerċjali jew xjentifiċi,
- id-deskrizzjoni tal-materjali ta' bidu, preskritta f'forma simili għal dik użata f'oġġett deskrittiv fil-Farmakopea Ewropea,
- il-funzjoni tal-materjal ta' bidu,
- il-metodi ta' identifikazzjoni,
- kull prekawzjonijiet speċjali li jistgħu jkunu meħtieġa waqt il-ħażna tal-materjal ta' bidu u, jekk ikun meħtieġ, il-ħajja fil-ħażna għandha tkun mogħtija.

D. TESTIJET TA' KONTROLL MATUL IL-PROĊESS TA' MANIFATTURA

1. Il-fajl għandu jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll, li jitwettqu fuq prodotti intermedjarji bl-għan li tiġi vverifikata l-konsistenza tal-proċess ta' manifattura u tal-prodott finali.
2. Għal tilqim inattivati jew idditossifikati, l-inattivazzjoni jew id-ditossifikazzjoni għandhom jiġu ttestjati matul kull kampanja ta' produzzjoni kemm jista' jkun malajr wara t-tmiem tal-proċess tal-inattivazzjoni jew tad-ditossifikazzjoni u wara n-newtralizzazzjoni jekk din isseħħ, iżda qabel il-pass li jmiss tal-produzzjoni.

E. TESTIJJET TA' KONTROLL TAL-PRODOTT LEST

Għat-testijiet kollha, id-deskrizzjoni tat-tekniki għall-analiżi tal-prodott lest għandha tkun ipprezentata f'dettall suffiċjentement preċiż għall-valutazzjoni tal-kwalità.

Il-fajl għandu jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll dwar il-prodott lest. Fejn jeżistu monografiji adatti, jekk proċeduri ta' testijiet u limiti barra minn dawk imsemmija fil-monografiji tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' Stat Membru, huma użati, għandha tingħata prova li l-prodott lest għandu, jekk ittestjat skont dawn il-monografiji, jissodisfa l-htigijiet ta' kwalità ta' din il-farmakopea għall-forma farmaċewtika kkonċernata. L-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandha telenka dawk it-testijiet li jitwettqu fuq kampjuni rappreżentattivi ta' kull lott ta' prodott lest. Il-frekwenza tat-testijiet li ma jitwettqux fuq kull lott, għandha tkun iddikjarata. Limiti ta' rilaxxament għandhom ikunu indikati.

Meta disponibbli, għandu jintuża materjal ta' referenza kimika u bijoloġika tal-Farmakopea Ewropea. Preparazzjonijiet u standards ta' referenza oħra huma użati, għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall.

1. Il-karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest

It-testijiet tal-karatteristiċi ġenerali għandhom, meta applikabbli, jirrelataw mal-kontroll ta' massi medji u devjazzjonijiet massimi, għal testijiet mekkanici, fiżiċi jew kimiċi, karatteristiċi fiżiċi bħad-densità, il-pH, l-viskożità, eċċ. Għal kull waħda minn dawn il-karatteristiċi, speċifikazzjonijiet, b'limiti fiduċjarji adatti, għandhom ikunu stabbiliti mill-applikant f'kull każ partikolari.

2. L-identifikazzjoni ta' sustanza(i) attiva(i)

Meta mehtieg, għandu jitwettaq test speċifiku għall-identifikazzjoni.

3. L-isem tal-lott jew il-qawwa

Għandha ssir kwantifikazzjoni tas-sustanza attiva fuq kull lott biex turi li kull lott se jkollu l-qawwa jew il-konċentrazzjoni adatta biex jiġu żgurati s-sigurezza u l-effikaċja.

4. L-identifikazzjoni u l-valutazzjoni ta' awżiljari

Safejn ikunu disponibbli proċeduri ta' testijiet, il-kwantità u n-natura tal-awżiljarju u l-komponenti tiegħu għandhom ikunu vverifikati fil-prodott lest.

5. L-identifikazzjoni u analiżi tal-komponenti tal-eċċipjenti

Safejn mehtieg, l-eċċipjent(i) għandu/hom għall-inqas ikun sugġett għal testijiet ta' identifikazzjoni.

Test tal-limitu ta' fuq jew ta' taht għandu jkun obligatorju fir-rigward ta' aġenti preżervattivi. Test tal-limitu ta' fuq għal kull komponent ta' eċċipjent ieħor li jista' jwassal għal reazzjoni hażina għandu jkun obligatorju.

6. Testijiet ta' sigurezza

Barra mir-riżultati mibgħuta skont Parti 3 ta' dan it-Titolu (Testijiet ta' Sigurezza), għandhom jintbagħtu dettalji dwar testijiet ta' sigurezza tal-lott. Dawn it-testijiet għandhom preferibbilment ikunu studji dwar doża eċċessiva mill-anqas f'waħda mill-ispeċi magħżula l-aktar sensitiva u mill-anqas bil-mod rakkomandat ta' kif tingħata li tohloq l-akbar riskju. L-ghoti b'rutina tat-test ta' sigurezza tal-lott jista' ma ssirx fl-interess tal-benesseri tal-annimali meta jkunu gew prodotti għadd suffiċjenti ta' lottijiet konsekutivi ta' produzzjoni li jinstabu konformi mat-test.

7. It-testijiet dwar sterilità u purità

Testijiet adatti biex juru l-assenza ta' kontaminazzjoni minn aġenti estranji jew minn sustanzi oħra għandhom jitwettqu skont in-natura tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, il-metodu u l-kundizzjonijiet tal-manifattura. Jekk jintużaw bhala rutina inqas testijiet mill-mehtieg mill-Farmakopea Ewropea rilevanti għal kull lott, it-testijiet li jsiru għandhom ikunu kruċjali għall-konformità mal-monografija. Trid tingħata evidenza li l-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku se jissodisfa r-rekwiziti, jekk ittestjat b'mod shiħ skont il-monografija.

8. L-umdità residwali

Kull lott ta' prodotti lijofilizzati għandu jkun ittestjat għall-umdità residwali.

9. L-inattivazzjoni

Għal tilqim inattivat, għandu jsir test fuq il-prodott fil-kontenitur finali biex tiġi vverifikata l-inattivazzjoni sakemm din ma tkunx saret fi stadju aktar tard tal-proċess.

F. KONSISTENZA MINN LOTT GĦAL LOTT

Biex jiġi żgurat li l-kwalità tal-prodott hi konsistenti minn lott għal lott u biex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet għandu jkun ipprovdut protokoll shih ta' tliet lottijiet konsekuttivi li jagħtu r-riżultati għat-testijiet kollha li jsiru matul il-produzzjoni u fuq il-prodott lest.

G. TESTIJET TA' STABBILTÀ

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 12(3)(f) u (i) għandhom jintbagħtu skont il-htigijiet li ġejjin.

Deskrizzjoni għandha tingħata tat-testijiet magħmula biex isostnu d-data ta' skadenza tal-ħżin proposta mill-applikant. Dawn it-testijiet għandhom dejjem ikunu studji f'ħin reali; għandhom jitwettqu fuq numru suffiċjenti ta' lottijiet prodotti skont il-proċess ta' produzzjoni deskritt u fuq prodotti maħżuna fil-kontenitur/i finali; dawn it-testijiet għandhom jinkludu testijiet ta' stabbiltà bijoloġika u fiżikokimika.

Il-konklużjonijiet għandu jkun fihom ir-riżultati tal-analiżi, li jiġġustifikaw id-data ta' skadenza proposta f'kull kundizzjoni ta' ħżin.

Fil-każ ta' prodotti somministrati fl-għalf, għandha tingħata wkoll informazzjoni kif mehtieg dwar il-hajja tajba fil-ħażna tal-prodott, fl-istadji differenti tat-tahlit, meta mhallat skont l-istruzzjonijiet irrakkomandati.

Meta prodott lest ikun jinhtieg rikostituzzjoni qabel ma jingħata jew jingħata mal-ilma għax-xorb, dettalji dwar id-data ta' skadenza jkunu mehtieġa għall-prodott rikostitwit kif irrakkomandat. Għandha tintbagħat id-dejta li jsostni d-data ta' skadenza tal-ħżin proposta għall-prodott rikostitwit.

Dejta ta' stabbiltà akkwistata minn prodotti kkombinati tista' tintuża bhala dejta preliminarja għal prodotti derivati li jkollhom wiehed jew aktar mill-istess komponenti.

Id-data ta' skadenza proposta għandha tkun iġġustifikata.

L-effikaċja ta' kull sistema preżervattiva għandha tintwera.

L-informazzjoni dwar l-effikaċja ta' preżervattivi fi prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi ohra tista' tkun suffiċjenti mill-istess manifattur.

H. INFORMAZZJONI OHRA

Informazzjoni relatata mal-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku mhux kopert fit-taqsimiet preċedenti tista' jiġi inkluża f'dan il-fajl.

PARTI 3: TESTIJET TA' SIGUREZZA

A. INTRODUZZJONI U REKWIŻITI ĠENERALI

It-testijiet ta' sigurezza għandhom juru r-riskji potenzjali tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, li jista' jkun hemm bil-kundizzjonijiet proposti ta' użu fuq l-animali: dawn għandhom ivvalutaw b'konnessjoni mal-benefiċċji potenzjali tal-prodott.

Meta prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi jikkonsistu f'organizmi hajjin, speċjalment dawk li jistgħu jifarfri minn animali mlaqqma, ir-riskju potenzjali għal animali mhux imlaqqma tal-istess speċi jew ta' xi speċi ohra potenzjalment esposti għandu jkun vvalutat.

L-istudji ta' sigurezza għandhom jitwettqu fuq l-ispeċi magħżula. Id-doża li trid tintuża kellha tkun il-kwantità tal-prodott li kellu jkun irrakkomandat għal użu u l-lott użat għas-sikurezza għandu jittiehed mil-lott jew mil-lottijiet prodotti skont il-proċess ta' manifattura deskritt fil-Parti 2 tal-applikazzjoni.

Fil-każ ta' prodotti veterinarji mediċinali immunoloġiċi li fihom organiżmu ħaj, id-doża li trid tintuża fit-testijiet tal-laboratorji deskritti fit-Taqsima B.1 u B.2 għandha tkun il-kwantità tal-prodott li jkollu l-koncentrazzjoni massima. Jekk meħtieġ il-koncentrazzjoni tal-antiġen tista' tiġi aġġustata biex tinkiseb id-doża meħtieġa. Għal tilqim inattivizzat id-doża li trid tintuża għandha tkun il-kwantità rrakkomandata għal użu li jkollu l-kontenut massimu ta' antiġen sakemm ma jkunx iġġustifikat.

Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurezza li trid tintuża għal valutazzjoni tar-riskji potenzjali li jistgħu jirriżultaw għall-persuni li jkunu esposti għall-prodott mediċinali veterinarju, pereżempju waqt li dan ikun qed jingħata lill-animall.

B. TESTIJET TAL-LABORATORJU

1. Is-sigurezza tal-ġhoti ta' doża waħda

Il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandu jingħata fid-doża rrakkomandata u b'kull mod irrakkomandat ta' kif jingħata lill-animall ta' kull speċi u kategorija li fiha jkun maħsub biex jintuża, inklużi animall bl-età minima li lilhom jista' jingħata. L-animall għandhom ikunu osservati u eżaminati għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemici u lokali. Meta xieraq, dawn l-istudji għandhom jinkludu dettalji ta' eżaminazzjonijiet *post-mortem* makroskopici u mikroskopici tal-post tal-injezzjoni. Kriterji oġġettivi oħra għandhom ikunu rreġistrati, bħat-temperatura tar-*rectum* u l-kejl ta' mġiba.

L-animall għandhom ikunu osservati u eżaminati sakemm ma jkunux mistennija aktar reazzjonijiet, biss fil-każijiet kollha, il-perjodu ta' osservazzjoni jew ta' eżaminazzjoni għandu jkun mill-anqas ta' 14-il jum wara li tingħata d-doża.

Dan l-istudju jista' jagħmel parti mill-istudju ta' doża ripetuta skont il-punt 3 jew jiġi ommess jekk ir-riżultati tal-istudju tad-doża eċċessiva skont il-punt 2 ma juru ebda sinjal ta' reazzjonijiet sistemici jew lokali.

2. Is-sigurezza tal-ġhoti ta' darba b'doża eċċessiva

Il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi hajjin biss jihtiegu ttestjar ta' doża eċċessiva.

Doża eċċessiva tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tingħata permezz ta' kull mod(i) irrakkomandat (rrakkomandati) ta' kif tingħata lill-animall tal-aktar kategoriji sensitivi tal-ispeċi magħżula, sakemm ma tkunx iġġustifikata l-għażla tal-aktar sensitiva ta' diversi modi simili. Fil-każ tal-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi mogħtija permezz ta' injezzjoni, id-doża u l-mod(i) ta' kif jingħataw għandhom jingħażlu biex jitqies il-volum massimu, li jista' jingħata f'kull post wiehed għal injezzjoni waħda. L-animall għandhom ikunu osservati u eżaminati għall-anqas għal 14-il jum għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemici u lokali. Kriterji oħra għandhom ikunu rrekordjati, bħat-temperatura tar-*rectum* u l-kejl ta' mġiba.

Meta xieraq, dawn l-istudji għandhom jinkludu dettalji ta' eżaminazzjonijiet *post-mortem* makroskopici u mikroskopici tal-post tal-injezzjoni jekk dan ma jkunx sar skont il-punt 1.

3. Is-sigurezza għal meta tingħata b'mod ripetut doża waħda

Fil-każ tal-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jridu jingħataw aktar minn darba, bhala parti mill-iskema bażika tat-tilqim, studju dwar l-ġhoti ripetut ta' doża għandu jkun meħtieġ biex juri kull effett negattiv li jiġi kkawżat minn tali ġhoti. Dawn it-testijiet għandhom jitwettqu fuq l-aktar kategoriji sensitivi tal-ispeċi magħżula (bħalma huma ċerti razez, gruppi ta' età), bl-użu ta' kull mod irrakkomandat ta' kif tingħata.

L-animall għandhom ikunu osservati u eżaminati għall-anqas sa 14-il jum wara li tingħatalhom id-doża. Kriterji oġġettivi oħra għandhom ikunu rreġistrati, bħat-temperatura tar-*rectum* u l-kejl ta' mġiba.

4. L-eżaminazzjoni tal-imġiba riproduttiva

Eżaminazzjoni tal-imġiba riproduttiva għandha tkun ikkunsidrata meta dejta tindika li l-materjal ta' bidu li minnu l-prodott hu miksub jista' jkun fattur ta' riskju potenzjali. L-imġiba riproduttiva tal-irġiel u ta' nisa tqal jew mhux tqal għandha tkun investigata bid-doża rrakkomandata u bl-aktar mod sensitiv li bih tinghata. Barra minn hekk, effetti ħżiena fuq il-wild, kif ukoll effetti teratoġeniċi u li jwasslu għal abort, għandhom ikunu investigati.

Dawn l-istudji jistgħu jagħmlu parti mill-istudji ta' sikurezza deskritti fil-punti 1, 2, 3 jew tal-istudji fuq il-post previsti fit-Taqsima C.

5. L-eżaminazzjoni ta' funzjonijiet immunoloġiċi

Meta l-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku jista' jaffettwa hażin ir-reazzjoni immuni tal-annimal imlaqqam jew il-wild tiegħu, għandhom jitwettqu testijiet adattati tal-funzjonijiet immunoloġiċi.

6. Ir-rekwiziti speċjali għall-vaċċini hajjin

6.1. It-tixrid tal-varjetà tal-vaċċin

Tixrid tal-varjetà tal-vaċċin minn annimali mlaqqma għal dawk mhux imlaqqma għandu jkun investigat, bl-użu tal-mod ta' kif tinghata d-doża l-aktar irrakkomandat li jista' jwassal għat-tixrid. Barra minn hekk, jista' jkun meħtieġ li jiġi investigat it-tixrid fl-ispeċi mhux magħżula ta' annimali li jistgħu jkunu suxxettibbli hafna għal xi varjetà ta' vaċċin haj.

6.2. It-tixrid fl-annimal imlaqqam

Hmieg tal-imsaren, awrina, halib, bajd, hmieg tal-ħalq, tal-immieher u hmieg iehor għandhom ikunu eżaminati għall-preżenza tal-organizmu kif xieraq. Barra minn hekk, jista' jkun hemm htieġa ta' studji dwar it-tixrid tal-varjetà tal-vaċċin fil-ġisem, waqt li tinghata attenzjoni partikolari għas-siti favoriti għar-replikazzjoni tal-organizmu. Fil-każ ta' vaċċini hajjin għaž-zoonosi skont it-tifsira tad-Direttiva 2003/99/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill⁽¹⁾ li jridu jintużaw fuq annimali li jipproduċu l-ikel, dawn l-istudji għandhom jikkunsidraw b'mod partikolari l-persistenza tal-organizmu fil-post fejn issir l-injezzjoni.

6.3. Ir-riverżjoni għal virulenza ta' vaċċini attenwati

Ir-riverżjoni għal virulenza għandha tkun investigata permezz taż-żerriegħa ta' referenza. Jekk iż-żerriegħa ta' referenza mhix disponibbli fi kwantità suffiċjenti għandha tiġi eżaminata ż-żerriegħa bl-aktar propagazzjoni baxxa użata għall-produzzjoni. L-użu ta' għažla ta' propagazzjoni oħra għandu jkun iġġustifikat. It-tilqima inizjali għandha ssir billi jintuża l-mod kif għandha tinghata li l-aktar jwassal għal riverżjoni tal-virulenza. Propagazzjoni b'serje għandha ssir fuq l-annimali magħżula permezz ta' hames gruppi ta' annimali, sakemm ma jkunx hemm ġustifikazzjoni biex isiru aktar propagazzjonijiet jew jisparixxi aktar qabel l-organizmu mill-annimali tat-test. Fejn l-organizmu ma jirnexxilux jirreplika b'mod adegwat, għandhom isiru kemm hu possibbli propagazzjonijiet fl-annimali magħżula.

6.4. Il-proprietajiet bijoloġiċi tal-varjetà tal-vaċċin

Testijiet oħra jistgħu jinhtiegu biex ikunu ddeterminati kemm jista' jkun preċiżament il-proprietajiet bijoloġiċi tar-razza tal-vaċċin (eż. newrotropiżmu).

6.5. It-tagħqid mill-ġdid jew l-assortiment ġenomiku mill-ġdid ta' varjetajiet ta' mikro-organizmi

Il-probabbiltà ta' tagħqid mill-ġdid jew ta' assortiment ġenomiku mill-ġdid ta' varjetajiet ta' mikro-organizmi jew ta' xi varjetajiet oħra ta' mikro-organizmi għandha tkun diskussa.

7. Is-sikurezza tal-utent

Din it-taqsima għandha tinkludi diskussjoni dwar l-effetti misjuba fit-taqsimiet li ġew qabel, li għandha torbot dawn l-effetti mat-tip u l-limitu tal-espożizzjoni tal-bniedem għall-prodott bl-għan li jiġu fformulati twissijiet xierqa għall-utent u għall-miżuri oħra għall-immaniġġjar tar-riskju.

(1) ĠU L 325, 12.12.2003, p. 31

8. L-studju tar-residwi

Għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, normalment ma għandux ikun meħtieġ li jsir studju dwar residwi. Madankollu, meta awżiljari u/jew prezervattivi huma użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, għandha tinghata kunsiderazzjoni lill-possibbiltà ta' xi residwi li jibqgħu fl-oġġetti tal-ikel. Jekk hemm bżonn, l-effetti ta' dawn ir-residwi għandhom ikunu investigati.

Għandha ssir proposta dwar perjodu ta' rtirar u l-adegwatezza tiegħu għandha tkun diskussa f'relazzjoni ma' studji mwettqa dwar residwi.

9. L-interazzjonijiet

Jekk ikun hemm tqarrija ta' kompatibilità ma' prodotti veterinarji immunoloġiċi oħra fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandha tiġi investigata s-sikurezza tal-assocjazzjoni. Għandha tiġi deskritta kull interazzjoni oħra magħrufa ma' prodotti mediċinali veterinarji.

Ċ. STUDJI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ

Sakemm iġġustifikat, ir-riżultati tal-istudji tal-laboratorju għandhom ikunu s-supplimentati b'dejta minn studji fuq il-post, li jużaw lottijiet skont il-proċess ta' manifattura deskritt fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Kemm is-sikurezza kif ukoll l-effikaċja jistgħu jiġu investigati fl-istess studji fuq il-post.

D. VALUTAZZJONI TAR-RISKJU AMBJENTALI

L-għan tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali hu li tivvaluta l-effetti hżiena potenzjali, li l-użu tal-prodott jista' jikkawża lill-ambjent u li tidentifika kull miżura prekawzjonarja, li tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqsu riskji bħal dawn.

Din il-valutazzjoni għandha normalment isir f'żewġ fażijiet. L-ewwel fażi tal-valutazzjoni għandha ssir dejjem. Id-dettalji tal-valutazzjoni għandhom ikunu pprovduti skont il-linji gwida stabbiliti. Din għandha tindika l-espożizzjoni potenzjali tal-ambjent għall-prodott u tal-livell ta' riskju assoċjat ma' espożizzjoni bħal din, filwaqt li tikkunsidra b'mod partikolari l-punti li ġejjin:

- l-ispeċi magħżula tal-annimali u l-mudell propost ta' użu,
- il-metodu ta' kif jinghata l-prodott, partikolarment safejn x'aktarx li l-prodott jidhol direttament fis-sistemi ambjentali,
- il-possibbiltà tat-tnehhija tal-prodott bħala hmiġ, is-sustanzi attivi tiegħu fl-ambjent minn annimali ttrattati, il-persistenza fi hmiġ bħal dan,
- ir-rimi ta' prodotti mhux użati jew l-iskart.

Fil-każ ta' varjetajiet ta' vaċċin haġ li jista' jkun zoonotiċi, għandu jiġi vvalutat ir-riskju għal bniedem.

Meta l-konkluzjonijiet tal-ewwel fażi jindikaw espożizzjoni potenzjali għall-ambjent tal-prodott, l-applikant għandu jipproċedi għat-tieni fażi u jivvaluta r-riskju(i) potenzjali li l-prodott mediċinali veterinarju jista' johloq lill-ambjent. Fejn meħtieġ, għandhom jitwettqu aktar investigazzjonijiet dwar l-impatt tal-prodott (hamrija, ilma, arja, sistemi tal-ilma, organiżmi mhux magħżulin).

E. VALUTAZZJONI MEHTIEĠA GHAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI LI GĦANDHOM JEW LI JIKKONSISTU F'ORGANIŻMI ĠENETIKAMENT MODIFIKATI

Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu f'organismi ġenetikament modifikati l-applikazzjoni għandha wkoll tkun akkumpanjata skont l-Artikolu 2 u l-Parti C tad-Direttiva 2001/18/KE.

PARTI 4: TESTIJIET TA' EFFIKAĊJA

KAPITOLU I

1. Il-prinċipji ġenerali

L-ghan tal-provi deskritti f'din il-Parti hu li tidher jew li tiġi kkonfermata l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku. Il-pretensjonijiet kollha tal-applikant dwar il-proprietajiet, l-effetti u l-użu tal-prodott, għandhom ikunu kompletament imsaħhin b'rizultati ta' provi speċifiċi fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

2. Eżekuzzjoni tal-provi

Il-provi kollha ta' effikaċja għandhom isiru skont protokoll iddettaljat meqjus b'mod shiħ. li għandu jkun irrekordjat bil-miktub qabel ma tibda l-prova. Il-benesseri tal-annimali użati fil-provi għandu jkun suġġett għal sorveljanza veterinarja u għandu jkun ikkunsidrat b'mod shiħ waqt l-elaborazzjoni ta' kull protokoll ta' prova u matul il-perjodu tat-tweqqif tal-prova.

Proċeduri sistematiki bil-miktub stabbiliti minn qabel għandhom jintalbu għall-organizzazzjoni, it-tweqqif, il-ġbir ta' dejta, id-dokumentazzjoni u l-verifika ta' provi ta' effikaċja.

Provi fil-post għandhom isiru skont il-prinċipji stabbiliti tal-prattiki kliniċi tajba, hlief jekk iġġustifikat b'mod ieħor.

Qabel ma tibda xi prova fil-post, għandha tinkiseb u tkun dokumentata l-approvazzjoni infurmata tas-sid tal-annimali li għandhom jintużaw fil-prova. B'mod partikolari, is-sid tal-annimali għandu jkun infurmat bil-miktub bil-konsegwenzi tal-partecipazzjoni fil-prova dwar id-disponiment sussegwenti tal-annimali ttrattati jew it-tehid ta' oġġetti tal-ikel minn annimali ttrattati. Kopja ta' dan l-avviż, kontro-iffirmata u ddatata minn sid l-annimal, għandha tkun inkluża fid-dokumentazzjoni tal-prova.

Sakemm il-prova fil-post ma titwettaqx b'intenzjoni għamja, għandhom japplikaw id-dispożizzjonijiet tal-Artikoli 55, 56 u 57 b'analogija għat-tqeghid tat-tikketti tal-formulazzjonijiet mahsuba għall-użu fi provi kliniċi veterinarji fil-post. Fil-każijiet kollha, il-kliem 'għall-użu fi provi veterinarji kliniċi fil-post biss' għandhom jidher b'mod prominenti u li ma jithassarx fuq it-tikketta.

KAPITOLU II

A. Rekwiżiti ġenerali

1. L-għażla tal-antigens jew tal-varjetajiet tal-vaċċini għandha tkun iġġustifikata bbażata fuq dejta epizjoologika.
2. Il-provi ta' effikaċja li jsiru fil-laboratorju għandhom ikunu provi kkontrollati, inklużi annimali mhux ittrattati sakemm dan ma jkunx iġġustifikat għal raġunijiet ta' benessere tal-annimali u l-effikaċja tista' tintwera b'mod ieħor.

B'mod ġenerali, dawn il-provi fil-laboratorji għandhom ikunu sostnuti bi provi magħmula fuq il-post, inklużi annimali ta' kontroll mhux ittrattati.

Il-provi kollha għandhom ikunu deskritti b'dettalji suffiċjement preċiżi biex ikunu riproducibbli fi provi ta' kontroll, magħmula fuq talba tal-awtoritajiet kompetenti. L-investigatur għandu juri l-validità tat-tekniki kollha involuti.

Ir-rizultati kollha miksuba, kemm jekk favur u kemm jekk le, għandhom ikunu rrappurtati.

3. L-effikaċja ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tintwera għal kull kategorija ta' speċi magħżula rrakkomandata ta' annimali għat-tilqim, b'kull mod irrakkomandat ta' kif jingħata u bl-użu tal-iskeda proposta ta' kif jingħata. L-influwenza ta' anti-korpi akkwistati passivament jew innissla maternalment fuq l-effikaċja ta' vaċċin għandha tkun valutata adegwament. jekk xieraq. Sakemm mhux iġġustifikat, il-bidu u t-tul ta' żmien tal-immunità għandhom ikunu sostnuti b'dejta mill-provi.
4. L-effikaċja ta' kull wiehed mill-komponenti ta' prodott mediċinali veterinarji immunoloġiċi multivalenti u mghaqqdin għandha tintwera. Jekk il-prodott ikun irrakkomandat li jingħata f'taġġid ma', jew fl-istess hin bhal, prodott mediċinali veterinarju ieħor, dan għandu jidher li hu kompatibbli.
5. Kull meta prodott jiffirma parti minn skema irrakkomandata ta' tilqim mill-applikant, għandu jintwera l-effett primarju jew dak li jsahħah jew il-kontribuzzjoni tal-prodott veterinarju immunoloġiku għall-effikaċja tal-iskema shiha.
6. Id-doża li trid tintuża kellha tkun il-kwantità tal-prodott li kellha tkun irrakkomandata għal użu u l-lott użat għall-effikaċja għandu jittiehed mil-lott jew mil-lottijiet prodotti skont il-proċess ta' manifattura deskritt fil-Parti 2 tal-applikazzjoni.
7. Jekk ikun hemm sqarrija ta' kompatibilità ma' prodott immunoloġiċi oħra fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandha tiġi investigata l-effikaċja tal-assocjazzjoni. Għandha tiġi deskritta kull interazzjoni oħra magħrufa ma' kull prodott mediċinali veterinarju ieħor. *Jista' jingħat permess għal użu konkurrenti jew simultanju jekk sostenut bi studji adatti.*
8. Għal prodott mediċinali dijanjostiċi veterinarji immunoloġiċi mogħtija lill-annimali, l-applikant għandu jindika kif reazzjonijiet għall-prodott għandhom ikunu interpretati.
9. Għal vaċċini intenzjonati biex jippermettu distinzjoni bejn annimali mlaqqma u infettati (vaċċini li jimmarkaw), fejn l-istqarrija ta' effikaċja tiddependi fuq testijiet ta' dijanjosi *in vitro*, dejta suffiċjenti dwar it-testijiet ta' dijanjosi għandha tkun ipprovduta biex tippermetti valutazzjoni tal-istqarrijiet relatati mal-proprjetajiet li jimmarkaw.

B. Provi tal-Laboratorju

1. Fil-principju, wirja tal-effikaċja għandha ssir f'kundizzjonijiet ikkontrollati sew tal-laboratorju bi sfida wara li jingħata l-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku lill-annimal magħżul fil-kundizzjonijiet ta' użu rrikmandati. Safejn hu possibbli, il-kundizzjonijiet li fihom issir l-isfida għandhom jimitaw il-kundizzjonijiet naturali tal-infezzjoni. Għandhom jiġu pprovduti dettalji dwar il-varjeta' ta' mikro-organiżmu ta' sfida u r-rilevanza tagħha.

Għal vaċċini hajjin, għandhom jintużaw, sakemm ma jkunx iġġustifikat, lottijiet li jkun fihom konċentrazzjoni jew qawwa minima. Għal prodott oħra, għandhom jintużaw, sakemm ma jkunx iġġustifikat, lottijiet li jkun fihom il-kontenut attiv minimu.

2. Jekk ikun possibbli, il-mekkanizmu ta' immunità (medjat miċ-ċellula/umoral, klassijiet lokali/generali ta' immunoglobulina) li hu inizjat wara li jingħata l-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku lill-annimali fil-mira bil-mod ta' kif jingħata rrakkomandat għandu jkun speċifikat u ddokumentat.

Ċ. Provi fil-post

1. Sakemm ma jkunx iġġustifikat, ir-riżultati tal-provi tal-laboratorju għandhom ikunu ssupplimentati b'dejta minn studji fuq il-post, li jużaw lottijiet skont il-proċess ta' manifattura deskritt fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Kemm is-sikurezza kif ukoll l-effikaċja jistgħu jiġu investigati fl-istess studju fuq il-post.
2. Meta provi fil-laboratorju ma jstgħux ikunu ta' appoġġ għall-effikaċja, il-prestazzjoni ta' provi fil-qasam tal-attività wahedhom jistgħu jkunu aċċettabbli.

PARTI 5: DETTALJI U DOKUMENTI

A. INTRODUZZJONI

Il-fajl tal-istudji dwar is-sigurezza u l-effikaċja għandu jinkludi introduzzjoni li tiddefinixxi s-sugġett u tindika t-testijiet li saru skont il-Partijiet 3 u 4 kif ukoll sommarju, b'referenzi għall-kitbiet ippubblikati. Dan is-sommarju għandu jkollu diskussjoni oġġettiva tar-riżultati kollha miksuba u li jwasslu għal konklużjoni dwar is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku. L-ommissjoni ta' kull test jew prova elenkata għandha tkun indikata u diskussa.

B. STUDJI TAL-LABORATORJU

Dawn li ġejjin għandhom ikunu pprovduti għall-istudji kollha:

- (1) is-sommarju;
- (2) l-isem tal-entità li għamlet l-istudji;
- (3) il-protokoll sperimentali dettaljat li jagħti d-deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati, id-dettalji bhall-ispeċi u r-razza tal-annimali, il-kategoriji tal-annimali, minn fejn inkisbu, l-identifikazzjoni u n-numru tagħhom, il-kundizzjonijiet li fihom kienu miżmuma u mitmugħa (li jiddikjara *inter alia* jekk kinux hielsa minn xi patoġeni speċifikati u/jew anti-korpi speċifikati, in-natura u l-kwantità ta' kull addittivi li jkun hemm fl-għalf), id-doża, il-mod, l-iskeda u d-dati ta' meta nġhatat, id-deskrizzjoni u l-ġustifikazzjoni tal-metodu użat ta' statistika;
- (4) fil-każ ta' annimali ta' kontroll, jekk irċevewx plaċebo jew ebda trattament;
- (5) fil-każ ta' annimali ttrattati u fejn xieraq, fejn dawn jirċievu l-prodott ta' test jew prodott ieħor awtorizzat fil-Komunità;
- (6) l-osservazzjonijiet generali u individwali kollha u r-riżultati miksuba (b'medji u devjazzjonijiet standard), kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le. Id-dejta għandha tkun deskritta biżżejjed f'dettall biex tippermetti li r-riżultati jkunu vvalutati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur. Id-dejta mhux ipproċessata għandha tkun ppreżentata f'forma ta' skeda. Bi spjegazzjoni u illustrazzjoni, ir-riżultati jistgħu jkunu flimkien ma' riproduzzjonijiet ta' reġistrazzjonijiet, fotomikrografiji, eċċ.;
- (7) in-natura, frekwenza u tul ta' żmien ta' effetti sekondarji osservati;
- (8) in-numru ta' annimali ritirati mill-provi qabel il-hin u r-raġunijiet għal dan l-irtirar;
- (9) l-analiżi statistika tar-riżultati, meta din tkun mitluba mill-programm tat-test, u l-varjazzjoni fid-dejta;
- (10) l-okkorrenza u kors ta' kull marda interkorrenti;
- (11) id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali veterinarji (barra minn prodotti li jkunu qed jiġu studjati), li kienu meħtieġa jingħataw waqt il-kors tal-istudju;
- (12) id-diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott.

Ċ. STUDIJI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ

Dettalji dwar studji fil-kamp tal-attività għandhom ikunu dettaljati biżżejjed biex jippermettu għal ġudizzju oġġettiv. Dawn għandhom jinkludu dan li ġej:

- (1) is-sommarju;
- (2) l-isem, l-indirizz, il-funzjoni u l-kwalifiki tal-investigatur responsabli;
- (3) il-post u data ta' meta tingħata, il-kodiċi ta' identità li tista' tkun konnessa mal-isem u l-indirizz ta' sid l-animall(i);
- (4) id-dettalji tal-protokoll ta' prova, li jagħtu d-deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati, id-dettalji bhall-mod u l-iskeda ta' kif tingħata d-doża, id-doża, il-kategoriji tal-animalli, it-tul fiż-żmien tal-osservazzjoni, ir-reazzjoni seroloġika u investigazzjonijiet oħra magħmula fuq l-animalli wara li tingħatalhom id-doża;
- (5) fil-każ ta' animalli ta' kontroll, jekk ircevewx placebo jew ebda trattament;
- (6) l-identifikazzjoni tal-animalli ttrattati u ta' kontroll (kollettiv jew individwali, kif xieraq), bħal speċi, razze jew varjetajiet, età, piż, sess, status fiżjoloġiku;
- (7) id-deskrizzjoni fil-qosor tal-metodu ta' trobbija u għalf, u li tiddikjara n-natura u l-kwantità ta' kull addittivi li jkun hemm fl-ikel;
- (8) id-dettalji kollha dwar osservazzjonijiet, imġiba u riżultati (b'medji u devjazzjoni standard); id-dejta individwali għandha tkun indikata meta jkunu saru testijiet u kejl fuq individwi;
- (9) l-osservazzjonijiet u r-riżultati kollha tal-istudji, kemm jekk favorevoli jew le, b'dikjarazzjoni shiha tal-osservazzjonijiet u r-riżultati ta' testijiet oġġettivi tal-attività meħtieġa għall-valutazzjoni tal-prodott; it-tekniki użati jridu jkunu speċifikati u spjegat is-sinifikat ta' kull varjazzjoni fir-riżultati;
- (10) l-effetti fuq l-imġiba tal-animalli;
- (11) in-numru ta' animalli rtirati mill-provi qabel il-hin u r-raġunijiet għal dan l-irtirar;
- (12) in-natura, il-frekwenza u t-tul ta' żmien ta' effetti sekondarji osservati;
- (13) l-okkorrenza u kors ta' kull marda interkorrenti;
- (14) id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali veterinarji (barra mill-prodott li qed jiġi studjat) li ngħataw jew qabel jew flimkien mal-prodott tat-test jew matul il-perjodu ta' osservazzjoni; dettalji ta' kull interazzjoni osservata;
- (15) diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-skurezza u l-effikaċja tal-prodott.

PARTI 6: REFERENZI BIBLIJOGRAFIĊI

Ir-referenzi biblijografiki ċitati fis-sommarju msemmi fil-Parti 1 għandhom ikunu elenkati fid-dettall u għandhom ikun ipprovduti kopji.

TITOLU III

REKWIŻITI GĦALL-APPLIKAZZJONIJIET TA' AWTORIZZAZZJONI SPECIFIKA GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**1. Il-prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi**

L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 13 (prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi) għandu jkollhom id-dejta msemmija fil-Partijiet 1 u 2 tat-Titolu I ta' dan l-Anness flimkien ma' valutazzjoni tar-riskju u d-dejta li turi li l-prodott għandu l-istess kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva fis-sustanzi attivi u l-istess forma farmaċewtika bhall-prodott mediċinali ta' referenza u d-dejta li turi l-bijo-ekwivalenza mar-referenza tal-prodott mediċinali. Jekk il-prodott mediċinali veterinarju ta' referenza hu prodott mediċinali bijoloġiku, għandhom jiġi ssodisfatti r-rekwiżiti tad-dokumentazzjoni fit-Taqsima 2 għal prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi simili.

Għal prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi s-sommarji ddetaljtati u kritiċi dwar is-sikurezza u l-effikaċja għandhom jiffokaw b'mod partikolari fuq l-elementi li ġejjin:

- il-bażijiet għal dikjarazzjoni ta' similarità essenzjali;
- il-gabra fil-qosor ta' impuritajiet preżenti flottijiet tas-sustanza(i) attiva(i) kif ukoll dawk tal-prodott mediċinali lest (u meta rilevanti prodotti ta' dekompożizzjoni li jirriżultaw tul il-ħażna) kif propost għal użu fil-prodott li għandu jitqiegħed fis-suq flimkien ma' valutazzjoni ta' dawn l-impuritajiet;
- il-valutazzjoni tal-istudji ta' bijo-ekwivalenza jew il-ġustifikazzjoni għala l-istudji ma sarux b'referenza għal linji gwida stabbiliti;
- jekk applikabbli, dejta addizzjonali biex tintwera evidenza dwar il-proprietajiet ta' sigurezza u effiċjenza ta' minerali, esterji jew derivattivi differenti ta' sustanza attiva awtorizzata għandha tiġi pprovduta mill-applikant; din id-dejta għandha tinkludi evidenza li ma teżisti ebda bidla fil-proprietajiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi tal-kostitwent terapewtiku u/jew fit-tossiċità, li tista' tinfluwenza l-profil ta' sikurezza/effikaċja;

Kwalunkwe dikjarazzjoni fil-gabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodotti mhux magħrufa minn jew mifhuma mill-proprietajiet tal-prodott mediċinali u/jew il-grupp terapewtiku tiegħu għandha tiġi diskussa fir-reviżjonijiet/fil-gabriet fil-qosor mhux kliniċi/kliniċi u sostanzjata mill-kitba ppubblikata u/jew studji addizzjonali.

Għal prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi maħsuba biex jingħataw b'modi intramuskulari, taht il-ġilda jew transdermal, għandha tingħata d-dejta addizzjonali li ġejja:

- l-evidenza li turi tnaqqis ekwivalenti jew differenti ta' residwi mill-post fejn jingħataw, li tista' tkun sostnuta permezz ta' studji adatti dwar it-tnaqqis tar-residwi;
- l-evidenza li turi li l-animall magħżul fil-post ta' fejn jingħataw, li tista' tkun sostnuta bi studji adatti dwar it-tolleranza tal-annimali magħżula.

2. Prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi simili

Skont l-Artikolu 13(4), fejn prodott mediku veterinarju bijoloġiku li hu simili għal prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku ta' referenza ma jissodisfax il-kundizzjonijiet fid-definizzjoni ta' prodott mediċinali generiku, l-informazzjoni li għandha tingħata ma għandhiex tkun limitata għall-Partijiet 1 u 2 (id-dejta farmaċewtika, kimika u bijoloġika), issupplimentata b'dejta dwar il-bijoekwivalenza u l-bijodisponibilità. F'każijiet bħal dawn, id-dejta addizzjonali għandha tkun ipprovduta, b'mod partikolari dwar is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott.

- It-tip u l-ammont ta' dejta addizzjonali (jiġifieri studji tossikoloġiċi u ta' sikurezza ohra u studji kliniċi adatti) għandhom jiġu determinati fuq bażi ta' każ ta' każ skont il-linji gwida xjentifiċi rilevanti.
- Minhabba d-diversità tal-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi, l-awtorità kompetenti għandha tiddetermina l-istudji neċessarji previsti fil-Partijiet 3 u 4, billi tikkunsidra l-karatteristiċi speċifiċi ta' kull prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku individwali.

Il-prinċipji ġenerali li għandhom jiġu applikati huma indirizzati f'linja gwida li għanda tiġi adottata mill-Aġenzija, li tikkunsidra l-karatteristiċi tal-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku kkonċernat. Jekk il-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku ta' referenza għandu iktar minn indikazzjoni waħda, l-effiċjenza u s-sikurezza tal-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku ddikjarat li hu simili għandhom jiġu ġġustifikati jew, jekk neċessarju, murija separatament għal kull waħda mill-indikazzjonijiet iddikjarati.

3. Użu mediċinali veterinarju stabbilit sew

Għal prodotti mediċinali veterinarji li s-sustanza(i) attiva(i) tagħhom għandha/għandhom 'użu veterinarju stabbilit sew' kif imsemmi fl-Artikolu 13a, b'effikaċja rikonossuta u livell aċċettabbli ta' sikurezza, ir-regoli speċifiċi li ġejjin għandhom japplikaw.

L-applikant għandu jissottometti l-Partijiet 1 u 2 kif deskritt fit-Titolu I ta' dan l-Anness.

Għall-Partijiet 3 u 4, il-bijografija xjentifika ddettaljata għandha tindirizza l-aspetti kollha tas-sikurezza u l-effikaċja.

Ir-regoli speċifiċi li ġejjin għandhom japplikaw biex jintwera l-użu mediċinali veterinarju stabbilit sew:

3.1 Il-fatturi li ġejjin għandhom jitqiesu biex jiġi stabbilit użu mediċinali veterinarju stabbilit sew ta' kostitwenti ta' prodotti mediċinali veterinarji:

- (a) l-hin li matulu ġiet użata s-sustanza attiva;
- (b) l-aspetti kwantitattivi tal-użu tas-sustanza attiva;
- (ċ) il-grad ta' interess xjentifiku fl-użu tas-sustanza attiva (rifless fil-kitba xjentifika ppubblikata);
- (d) il-koerenza ta' valutazzjonijiet xjentifiċi.

Perjodi differenti ta' żmien jistgħu jkunu neċessarji biex jiġi stabbilit użu stabbilit sew ta' sustanzi differenti. Fi kwalunkwe każ, madankollu, il-perjodu ta' żmien meħtieġ biex jiġi stabbilit użu mediċinali veterinarju stabbilit sew ta' kostitwent ta' prodott mediċinali ma għandux ikun inqas minn għaxar snin mill-ewwel użu sistematiku u ddokumentat ta' din is-sustanza bħala prodott mediċinali veterinarju fil-Komunità.

3.2 Id-dokumentazzjoni ppreżentata mill-applikant għandha tkopri l-aspetti kollha tal-valutazzjoni tas-sikurezza u/jew tal-effikaċja tal-prodott għall-indikazzjoni proposta fl-ispeċi magħżula li tuża l-mod propost ta' kif jingħata u s-sistema tad-doża. Din għandha tinkludi jew tirreferi għal analiżi tal-kitbiet rilevanti, billi jiġu kkunsidrati l-istudji li saru qabel u wara u l-kitbiet xjentifiċi ppubblikati li jikkonċernaw l-esperjenza b'forma ta' studji epidemjoloġiċi u b'mod partikolari ta' studji epidemjoloġiċi komparattivi. Id-dokumentazzjoni kollha, kemm dik favorevoli u kemm dik li mhix, għandha tkun ikkomunikata. Fir-rigward tad-dispożizzjonijiet dwar użu veterinarju stabbilit sew hu b'mod partikolari neċessarju li jiġi kkarifikat li referenza bijografika għal sorsi ohra ta' evidenza (studji wara t-tqegħid fis-suq, studji epidemjoloġiċi, eċċ.) u mhux biss dejta relatata għal testijiet u provi jistgħu jservu bħala prova valida ta' sigurtà u effiċjenza ta' prodott fil-każ li applikazzjoni tispjega u tiġġustifika l-użu ta' dawn is-sorsi ta' informazzjoni b'mod sodisfaċenti.

- 3.3 Attenzjoni partikolari għandha tinghata lil kwalunkwe informazzjoni nieqsa u għandha tinghata ġustifikazzjoni għalix wirja ta' livell aċċettabbli ta' sikurezza u/jew effiċjenza tista' tiġi sostnuta għalkemm xi studji għadhom nieqsa.
- 3.4 Is-sommarji ddettaljati u kritiċi rigward is-sigurezza u l-effikaċja għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kwalunkwe dejta sottomessa li tikkonċerna prodott differenti mill-prodott intenzjonat għat-tqeghid fis-suq. Għandu jsir ġudizzju dwar jekk il-prodott studjat jistax jiġi kkunsidrat jew le bħala simili għall-prodott, li għalih applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq saret minkejja d-differenzi eżistenti.
- 3.5 L-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ma' prodotti oħra li għandhom l-istess kostitwenti hi ta' importanza partikolari u l-applikanti għandhom jagħmlu enfasi speċjali fuq din il-kwistjoni.

4. Il-prodotti mediċinali veterinarji mgħaqda

Għall-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 13b, għandu jiġi pprovdut fajl li jkollu l-Partijiet 1, 2, 3 u 4 għall-prodott mediċinali veterinarju ta' taqghid. Ma għandux ikun meħtieġ li jiġu pprovduti studji dwar is-sikurezza u l-effikaċja ta' kull sustanza attiva. Madankollu għandu jkun possibbli li tiġi inkluża informazzjoni dwar sustanzi individwali fl-applikazzjoni għal taqghid fiss. Il-preżentazzjoni ta' dejta dwar kull sustanza attiva individwali, flimkien mal-istudji meħtieġa dwar is-sigurezza tal-utent, l-istudji dwar it-tnaqqis tar-residwi u l-istudji kliniċi dwar il-prodott ta' taqghid fiss, tista' titqies bħala ġustifikazzjoni adatta għall-ommissjoni ta' dejta dwar il-prodott ta' taqghid, ibbażata fuq raġunijiet ta' benesseri tal-annimali u ta' ttestjar mhux meħtieġ fuq l-annimali, sakemm ma jkunx hemm suspett ta' interazzjoni li twassal għal tossiċità miżjuda. Meta applikabbli, għandhom jiġu pprovduti l-informazzjoni li tirrigwarda s-siti ta' manifattura u l-valutazzjoni tas-sikurezza tal-aġenti aċċidentali.

5. L-applikazzjonijiet informati ta' kunsens

L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 13c għandu jkollhom id-dejta deskritta fil-Parti 1 tat-Titolu 1 ta' dan l-Anness, bil-kundizzjoni li d-detentur tal-applikazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-prodott mediċinali veterinarju oriġinali jagħti lill-applikant il-kunsens tiegħu biex jirreferi għal kontenut tal-Partijiet 2, 3 u 4 tal-fajl ta' dan il-prodott. F'dan il-każ, ma jkunx hemm bżonn li jiġu ppreżentati sommarji ddettaljati u kritiċi dwar il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja.

6. Id-dokumentazzjoni għal applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali

Tista' tinghata awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq soġġetta għal ċerti obbligi speċifiċi li jobligaw lill-applikant li jintroduċi proċeduri speċifiċi, b'mod partikolari li jikkonċernaw is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju, meta, kif previst fl-Artikolu 26(3) ta' din id-Direttiva, l-applikant jista' juri li hu kapaċi jipprovduti dejta komprensiva dwar l-effikaċja u s-sikurezza f'kundizzjonijiet normali ta' uzu.

L-identifikazzjoni ta' rekwiziti essenzjali għall-applikanti kollha msemmija f'din it-taqsimha għandhom ikunu suġġetti għal linji gwida li għandhom jiġu adottati mill-Aġenzija.

7. L-applikazzjonijiet imħallta għall-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq

Applikazzjonijiet imħallta għall-awtorizzazzjonijiet tat-tqeghid fis-suq huma applikazzjonijiet fejn il-Parti(jiet) 3 u/jew 4 tal-fajl tikkonsisti/jikkonsistu minn studji dwar is-sigurezza u l-effikaċja li saru kemm mill-applikant kif ukoll bħala referenzi biblijografici. Il-parti(jiet) l-oħra kollha hi/huma skont l-istruttura deskritta fil-Parti I tat-Titolu 1 ta' dan l-Anness. L-awtorità kompetenti għandha taċċetta l-format propost ippreżentat mill-applikant fuq bażi ta' każ b'każ.

TITOLU IV

REKWIZITI GĦALL-APPLIKAZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ TA' PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI PARTIKOLARI

Din il-parti tistabbilixxi rekwiziti speċifiċi għall-prodotti mediċinali veterinarji identifikati relatati man-natura tas-sustanzi attivi li jinsabu fihom.

1. PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI IMMUNOLOGĠIĊI

A. FAJL TA' REFERENZA DWAR L-ANTIĠEN TAL-VAĊĊINI

Għal prodotti mediċinali veterinarji immunologiċi partikolari u b'deroga mid-dispożizzjonijiet tat-Titolu II, il-Parti 2 it-Taqsima C dwar is-sustanzi attivi, qed jiġi introdott il-kuncett tal-Fajl ta' Referenza dwar l-Antiġen tal-Vaċċini.

Għal fini tal-Anness, Fajl ta' Referenza dwar l-Antiġenu tal-Vaċċini għandu jfisser parti awtonoma tal-fajl ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, li jkollu fih l-informazzjoni kollha rilevanti dwar il-kwantità ta' kull sustanza attiva, li tagħmel parti minn dan il-prodott mediċinali veterinarju. Il-parti awtonoma tista' tkun komuni għal tilqima waħda jew iktar monovalenti u/jew mgħaqda ppreżentati mill-istess applikant jew titolari ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

Linji gwida xjentifiċi għas-sottomissjoni u l-valutazzjoni tal-fajl ta' referenza dwar l-antiġen tal-vaċċini għandu jkun adottat mill-Agenzija. Il-proċedura għas-sottomissjoni u l-valutazzjoni tal-fajl ta' referenza dwar l-antiġen tal-vaċċini għandhom isegwu l-linji gwida ppubblikati mill-Kummissjoni f'*Ir-regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea*, Volume 6B, Avviż lill-Applikanti.

B. FAJL DAWR IL-VARJETAJIET TA' DIVERSI MIKRO-ORGANIŻMI

Għal ċerti prodotti mediċinali veterinarji immunologiċi (il-Marda tal-Ilsien u d-Dwiefer, l-Influenza tat-Tjur u l-Marda tal-Ilsien Ikhal) u b'deroga mid-dispożizzjonijiet tat-Titolu II, il-Parti 2 it-Taqsima C dwar is-sustanzi attivi, qed jiġi introdott il-kuncett tal-Fajl ta' Referenza dwar il-varjetajiet ta' diversi mikro-organismi.

Fajl dwar il-varjetajiet diversi ta' mikro-organismi jfisser falj wieħed li jkollu d-dejta rilevanti għal valutazzjoni unika u shiha tad-diversi għażliet ta' varjetajiet/tagħqid ta' varjetajiet ta' mikro-organismi, li tippermetti l-awtorizzazzjoni ta' vaċċini kontra vajrusijiet antiġenikalment varjabbli.

Linji gwida xjentifiċi għas-sottomissjoni u l-valutazzjoni tal-fajls dwar il-varjetajiet ta' diversi mikro-organismi għandhom ikun adottati mill-Agenzija. Il-proċedura għas-sottomissjoni u l-valutazzjoni tal-fajls dwar il-varjetajiet ta' diversi mikro-organismi għandhom isegwu l-linji gwida ppubblikati mill-Kummissjoni f'*Ir-regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea*, Volume 6B, Avviż lill-Applikanti.

2. PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI OMEOPATIĊI

Din it-taqsima tistabbilixxi dispożizzjonijiet speċifiċi dwar l-applikazzjoni tat-Titolu I il-Partijiet 2 u 3 għal prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi kif iddefinit fl-Artikolu 1(8).

Parti 2

Id-dispożizzjonijiet tal-Parti 2 għandhom japplikaw għal dokumenti ppreżentati skont l-Artikolu 18 fir-reġistrazzjoni simplifikata ta' prodotti mediċinali omeopatiċi msemmija fl-Artikolu 17(1) kif ukoll għal dokumenti għall-awtorizzazzjoni ta' prodotti mediċinali omeopatiċi ohra msemmija fl-Artikolu 19(1) bl-emendi li ġejjin.

a) It-terminologija

L-isem bil-Latin tal-istokk omeopatikum deskritt fil-fajl ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jkun skont it-titolu bil-Latin tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tiegħu, skont farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru. Meta rilevanti l-isem(ijiet) tradizzjonali użati f'kull Stat Membru għandhom jiġu pprovduti.

b) Il-kontroll ta' materjali ta' bidu

Id-dettalji u d-dokumenti dwar il-materjali ta' bidu, jiġifieri l-materjali kollha użati inklużi materjali mhux ipproċessati u intermedjarji sad-dilwit finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott mediċinali veterinarji omeopatiċi lest, li jkunu mal-applikazzjoni għandhom jiġu ssupplimentati b'dejta addizzjonali dwar l-istokk omeopatikum.

Ir-rekwiziti ta' kwalità ġenerali għandhom japplikaw għall-materjali kollha ta' bidu u mhux ipproċessati kif ukoll għal passi intermedjarji tal-proċess ta' manifattura sad-dilwit finali li għandu jkun inkorporat fil-prodott mediċinali omeopatiċi lest. Fejn ikun hemm komponent tossiku, dan għandu jkun ikkontrollat jekk possibbli fid-dilwit finali. Madankollu, jekk dan ma jkunx possibbli minhabba dilwit għoli, il-komponent tossiku għandu normalment ikun ikkontrollat fi stadju aktar bikri. Kull pass tal-proċess ta' manifattura mill-materjali ta' bidu sad-dilwit finali li għandu jiġi inkorporat fil-prodott lest għandu jiġi deskritt kompletament.

Fil-każ li huma involuti dilwiti, dawn il-passi ta' dilwit għandhom isiru skont il-metodi omeopatiċi ta' manifattura stabbiliti fil-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tagħha, f'farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru.

c) *It-testijiet ta' kontroll dwar il-prodott mediċinali lest*

Ir-rekwiziti dwar il-kwalità ġenerali għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi. Kull eċċezzjoni għandha tkun iġġustifikata b'mod xieraq mill-applikant.

L-identifikazzjoni u d-doża tal-kostitwenti tossikoloġiċi rilevanti kollha għandha titwettaq. Fil-każ li jista' jiġi ġustifikat li identifikazzjoni u/jew l-analiżi dwar il-kostitwenti tossikoloġiċi rilevanti kollha mhix possibbli, pereżempju minhabba d-dilwit tagħhom fil-prodott mediċinali lest il-kwalità għandha tintwera permezz ta' validazzjoni kompleta tal-proċess ta' manifattura u ta' dilwit.

d) *It-testijiet ta' stabbiltà*

Għandha tintwera l-istabbiltà tal-prodott mediċinali lest. Dejta ta' stabbiltà mill-istokks omeopatiċi hi ġeneralment trasferibbli għal dilwit/potentizzazzjonijiet ottenuti minnhom. Jekk ebda identifikazzjoni jew doża tas-sustanza attiva ma hi possibbli minhabba l-grad ta' dilwit, dejta ta' stabbiltà tal-forma farmaċewtika tista' tiġi kkunsidrata.

Parti 3

Id-dispożizzjonijiet tal-Parti 3 għandhom japplikaw għar-registrazzjoni ssimplifikata tal-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi msemmija fl-Artikolu 17(1) ta' din id-Direttiva bl-ispeċifikazzjonijiet li ġejjin, bla ħsara għad-dispożizzjonijiet tar-Regolament (KEE) Nru 2377/90 għas-sustanzi inklużi fl-istokks omeopatiċi intenzjonati biex jingħataw fuq speċijiet ta' annimali li jipproduċu l-ikel.

Kwalunkwe informazzjoni nieqsa għandha tiġi ġġustifikata, pereżempju għandha tingħata ġustifikazzjoni għaliex turija ta' livell aċċettabbli ta' sikurezza tista' tiġi sostnuta għalkemm ċerti studji għadhom neqsin."
