

A.L. 360 tal-2009

**ATT DWAR IS-SERVIZZI VETERINARJI
(KAP. 437)**

**Regolamenti ta' l-2009 li Jemendaw ir-Regolamenti dwar
Prodotti Mediċinali Veterinarji (Emenda Nru. 2)**

BIS-SAHHA tas-setgħat mogħtija bl-artikolu 30 u 31 ta' l-Att dwar is-Servizzi Veterinarji, il-Ministru għar-Riżorsi u Affarijiet Rurali, wara konsultazzjoni mal-Kap tal-Laboratorju Veterinarju Nazzjonali, għamel dawn ir-regolamenti li ġejjin:-

1. It-titolu ta' dawn ir-regolamenti hu **Regolamenti ta' l-2009 li jemendaw ir-Regolamenti dwar Prodotti Mediċinali Veterinarji (Emenda Nru. 2)**, u għandhom jinqraw u jifthemu bħala **ħaġa waħda mar-Regolamenti ta' l-2004 dwar Prodotti Mediċinali Veterinarji**, hawn aktar il-quddiem msejja bħala **“ir-regolamenti prinċipali”**.
Titolu.
A.L. 469 ta' l-2004.
2. L-Iskeda li tinsab mar-regolamenti prinċipali għandha tiġi sostitwita b'dan li ġej:-
Jemenda l-Iskeda li tinsab mar-regolamenti prinċipali.

“Skeda

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

WERREJ

INTRODUZZJONI U PRINĊIPJI ĠENERALI

TITOLU I

HTIĠIET GHAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI HLIEF IL-
PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI

PARTI 1: SOMMARJU TAD-DOKUMENT

A. INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA

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

Ċ. SOMMARJI DETTALJATI U KRITIĊI

PARTI 2: FARMAĊEWTIKA (INFORMAZZJONI FIŻIKO-KIMIKA,
BIOLOĠIKA JEW MIKROBIOLOĠIKA (KWALITÀ)

Prinċipji u htiġiet bażiċi

A. DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI

1. Id-dettalji kwalitattivi

2. It-terminoloġija użata

3. Id-dettalji kwantitattivi

4. Il-farmaċewtiċi ta' żvilupp

B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' PRODUZZJONI

Ċ. KONTROLL FUQ MATERJALI TAL-BIDU

1. Il-htiġiet ġenerali

1.1. Is-sustanzi Attivi

1.1.1. Is-sustanzi attivi elenkati fil-farmokopej

1.1.2. Is-sustanzi attivi li ma jinsabux ġo farmokopea

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

1.2. L-eċċipjenti

1.3. Is-sistemi ta' għeluq f'kontenitur

1.3.1. Sustanza attiva

1.3.2. Il-prodott lest

1.4. Is-sustanzi tal-orġini bioloġiċi

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

E. TESTIJET TAL-PRODOTT LEST

1. Il-karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest
2. L-identifikazzjoni u l-valutazzjoni tas-sustanza/i attiva/i
3. L-identifikazzjoni u l-analiżi tal-komponenti ta' eċċipjenti
4. It-testijiet dwar sigurezza

F. TEST TA' STABBILTÀ

1. Is-sustanza(i) attiva(i)
2. Il-prodotti lesti

G. INFORMAZZJONI OHRA

PARTI 3: SIGUREZZA U TESTIJET TA' RESIDWI

A. Testijiet ta' Sigurezza

KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJET

1. L-identifikazzjoni preċiża tal-prodott u s-sustanza(i) attiva(i) tiegħu/tagħhom
2. Il-farmakoloġija
 - 2.1. Il-farmakodinamika
 - 2.2. Il-farmakokinetika
3. It-tossikoloġija
 - 3.1. It-tossiċità ta' doża waħda
 - 3.2. It-tossiċità ta' doża ripetuta
 - 3.3. It-tolleranza fl-ispeċi magħżula
 - 3.4. Tossiċità riproduttiva inkluża t-tossiċità ta' żvilupp
 - 3.4.1. L-istudju dwar l-effetti fuq ir-riproduzzjoni
 - 3.4.2. L-istudju dwar it-tossiċità ta' żvilupp

- 3.5. Il-ġenotossicità
- 3.6. Il-karċinogenicità
- 3.7. L-eċċezzjonijiet
- 4. Il-ħtigiet l-oħra
 - 4.1. L-istudji speċjali
 - 4.2. Il-proprietajiet mikrobiologiċi ta' residwi
 - 4.2.1. L-effetti potenzjali fuq il-flora tal-imsaren tal-bniedem
 - 4.2.2. L-effetti potenzjali fuq il-mikro-organizmi użati għall-ipproċessar industrijali tal-ikel
 - 4.3. L-osservazzjonijiet fil-bnedmin
 - 4.4. L-iżvilupp ta' rezistenza
- 5. Is-sigurezza tal-utent
- 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 mibdula
 - 6.2. Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għall-prodotti mediċinali veterinarji li għandhom jew li jikkonsistu f'organizmi ġenetikament mibdula

KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI

B. Testijiet tar-residwi

KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJIET

- 1. Introduzzjoni
- 2. Metabolizmu u kinetiċi residwi
 - 2.1. Il-farmakokinetika (assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu, u tneħħija ta' ħmieġ)
 - 2.2. It-tnaqqis ta' residwi
- 3. Il-metodu analitiku tar-residwu

KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI

1. L-identifikazzjoni tal-prodott

PARTI 4: PROVI LI JSIRU QABEL DAWK KLINIĊI U KLINIĊI

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

A. Farmakologija

A.1. Il-farmakodinamika

A.2. L-iżvilupp ta' rezistenza

A.3. Il-farmakokinetika

B. Tolleranza fl-ispeċi magħżula ta' annimali

KAPITOLU II: HTIĠIET KLINIĊI

1. Il-prinċipji ġenerali

2. It-twettiq tal-provi kliniċi

KAPITOLU III: DETTALJI U DOKUMENTI

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

2. Ir-riżultati tal-provi kliniċi

TITOLU II

HTIĠIET GHAL PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI IMMUNOLOGICI

PARTI 1: SOMMARJU TAD-DOKUMENT

A. INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA

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

Ċ. SOMMARJI DETTALJATI U KRITIĊI

PARTI 2: INFORMAZZJONI KIMIKA, FARMAĊEWTIKA U BIOLOGIKA/MIKROBIOLOGIKA (KWALITÀ)

A. DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI

B 4820

1. Id-dettalji kwalitattivi
2. "Terminologija tas-soltu"
3. Id-dettalji kwantitattivi
4. Il-prodott ta' żvilupp

B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' PRODUZZJONI

Ċ. PRODUZZJONI U KONTROLL TA' MATERJALI TAL-BIDU

1. Materjali tal-bidu elenkati fil-Farmakopej
2. Il-materjali tal-bidu mhux elenkati fil-farmakopei
 - 2.1. Il-materjali tal-bidu b'origini biologika
 - 2.2. Il-materjali tal-bidu ta' origini mhux biologika

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

E. TESTIJET TA' KONTROLL TAL-PRODOTT LEST

1. Il-karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest
2. L-identifikazzjoni ta' sustanza(i) attiva(i)
3. L-isem tal-lott jew il-qawwa
4. L-identifikazzjoni u l-valutazzjoni ta' awżiljari
5. L-identifikazzjoni u analiżi tal-komponenti tal-eċċipjenti
6. Testijiet ta' sigurezza
7. It-testijiet dwar sterilità u purità
8. L-umdità residwali
9. L-inattivazzjoni

F. KONSISTENZA MINN LOTT GĦAL LOTT

G. TESTIJET TA' STABBILTÀ

H. INFORMAZZJONI OĦRA

PARTI 3: TESTIJET TA' SIGUREZZA

A. INTRODUZZJONI U HTIĠIET ĠENERALI

B. TESTIJET TAL-LABORATORJU

1. Is-sigurezza tal-ġhoti ta' doża waħda
2. Is-sigurezza tal-ġhoti ta' darba b'doża eċċessiva
3. Is-sigurezza għal meta tingħata b'mod ripetut doża waħda
4. L-eżaminazzjoni tal-imġiba riproduttiva
5. L-eżaminazzjoni ta' funzjonijiet immunoloġiċi
6. Il-htiġiet speċjali għall-vaċċini ħajjin
 - 6.1. It-tixrid tal-varjeta' tal-vaċċin
 - 6.2. It-tixrid fl-annimal imlaqqam
 - 6.3. Ir-riverzjoni għal virulenza ta' vaċċini attenwati
 - 6.4. Il-proprjetajiet bioloġiċi tal-varjeta' tal-vaċċin
 - 6.5. It-taħlit mill-ġdid jew l-assortiment ġenomiku mill-ġdid ta' varjetajiet ta' mikro-organizmi
7. Is-sigurezza tal-utent
8. L-istudju tar-residwi
9. L-interazzjonijiet

Ċ. STUDJI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ

D. VALUTAZZJONI TAR-RISKJU AMBJENTALI

E. VALUTAZZJONI MEHTIEĠA GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI LI GĦANDHOM JEW LI JIKKONSISTU F'ORGANIŻMI ĠENETIKAMENT MIBDULA

PARTI 4: TESTIJET TA' EFFIKAĊJA

KAPITOLU I

1. Il-prinċipji ġenerali

B 4822

2. Eżekuzzjoni tal-provi

KAPITOLU II

A. Htiġiet ġenerali

B. Provi tal-Laboratorju

Ċ. Testijiet li jsiru fil-post

PARTI 5: DETTALJI U DOKUMENTI

A. INTRODUZZJONI

B. STUDJI TAL-LABORATORJU

Ċ. STUDJI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ

PARTI 6: REFERENZI BIBLIJOGRAFIĊI

TITOLU III

HTIĠIET GHALL-APPLIKAZZJONIJIET TA' AWTORIZZAZZJONI
SPECIFIKA GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

1. Il-prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi
2. Prodotti mediċinali veterinarji bioloġiċi simili
3. Użu mediċinali veterinarju stabbilit sew
4. Il-prodotti mediċinali veterinarji kumbinati
5. L-applikazzjonijiet informati ta' kunsens
6. Id-dokumentazzjoni għal applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali
7. L-applikazzjonijiet varji għall-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq

TITOLU IV

HTIĠIET GHALL-APPLIKAZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ TA' PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI
PARTIKOLARI

1. PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI IMMUNOLOGICI

2. PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI OMEOPATICI

INTRODUZZJONI U PRINCIPJI ĠENERALI

(1) Id-dettalji u d-dokumenti li jakkumpanjaw applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skond ir-regolamenti 12 u 13(1) ta' dawn ir-regolamenti għandhom jiġu preżentati skond il-htigiet stabbiliti f'din l-Iskeda u għandhom jikkunsidraw il-linji gwida pubblikati mill-Kummissjoni fir-Regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea, Volum 6 B, Notifika lill-applikanti, Prodotti Mediċinali Veterinarji, Preżentazzjoni u Kontenut tal-inkartament.

(2) Fil-ġbir tal-inkartament għall-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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 pubblikati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (Aġenzija) u l-linji gwida farmaċewtiċi Komunitarji l-oħra pubblikati mill-Kummissjoni f'volumi differenti tar-regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea.

(3) Huma japplikaw għal prodotti mediċinali veterinarji hliel il-prodotti mediċinali veterinarji immunologiċi, fir-rigward tal-kwalità (farmaċewtika) parti (testijiet fiżjokimiċi, biologiċi u mikrobiologiċi) tal-inkartament, il-monografiji kollha rilevanti inkluzi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea. Għal prodotti mediċinali veterinarji immunologiċi, fir-rigward tal-partijiet tal-inkartament dwar il-kwalità, is-sigurezza u l-effikaċja, japplikaw il-monografiji kollha rilevanti inkluzi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea.

(4) Il-proċess ta' manifattura għandu jkun konformi mal-htigiet tad-Direttiva tal-Kummissjoni 91/412/KEE¹ 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 fir-Regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea, Volum 4.

¹ ĠU L 228, 17.8.1991, p. 70.

(5) L-informazzjoni kollha li hi rilevanti għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju konċernat għandha tkun inkluża fl-applikazzjoni, kemm jekk ikunu favorevoli għall-prodott kemm jekk ma jkunux. 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 skond id-disposizzjonijiet relatati mal-Prattika Tajba ta' Laboratorju (PTL) stabbilita mid-Direttiva tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill 2004/10/KE² u d-Direttiva tal-Parlament Ewropew u Kunsill 2004/9/KE³.

(7) L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-esperimenti kollha fuq l-annimali jsiru skond id-Direttiva tal-Kunsill 86/609/KEE⁴.

(8) Biex isir monitoraġġ tal-valutazzjoni tar-riskju/benefiċċju, kull informazzjoni għdida li mhux fl-applikazzjoni originali 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-inkartament għandu jiġi preżentat lill-awtoritajiet kompetenti skond ir-Regolamenti tal-Kummissjoni (KE) Nru 1084/20⁵ jew (KE) Nru 1085/2003⁶ għall-prodotti mediċinali veterinarji awtorizzati kif imfisser 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 Mibdula (GMOs) skond it-tifsira tal-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/18/KE⁷ tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill għandhom ikunu provduti fl-inkartament. L-informazzjoni għandha tkun ippreżentata skond id-disposizzjonijiet tad-Direttiva 2001/18/KE u r-Regolament tal-Parlament Ewropew u l-Kunsill (KE) Nru 726/2004⁸, filwaqt li tikkunsidra dokumenti ta' linji gwida pubblikati mill-Kummissjoni.

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 approċè aktar flessibbli fil-każijiet tal-applikazzjonijiet ta' awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid 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-Iskeda hija maqsuma f'erba' titoli:

It-Titolu I jiddeskrivi il-htigiet standardizzati għall-applikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali veterinarji hlief il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

It-Titolu II jiddeskrivi il-htigiet standardizzati għall-applikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

It-Titolu III jiddeskrivi tipi speċifiċi tal-inkartament u ta' htigiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

It-Titolu IV jiddeskrivi il-htigiet tal-inkartament għal tipi partikolari ta' prodotti mediċinali veterinarji.

TITOLU I

HTIGIET GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI HLIEF IL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI

Il-htigiet li ġejjin għandhom japplikaw għal prodotti mediċinali veterinarji hlief il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, kemm-il darba ma jkunx imfisser xort'oħra 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 r-regolament 12 ta' dawn ir-regolamenti) u deskrizzjoni tal-preżentazzjoni finali tal-prodott, li tinkludi l-pakkett, it-tikketta u l-fuljett fil-pakkett (ara r-regolament 12 ta' dawn ir-regolamenti).

L-isem u l-indirizz tal-applikant għandhom jinghataw, 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, għandhom ikunu provduti wkoll.

Anness mal-informazzjoni amministrattiva għandu jkun hemm dokument li juri li l-manifattur hu awtorizzat li jipproduci l-prodotti mediċinali veterinarji konċernati, kif imfisser fir-regolament 38 ta' dawn ir-regolamenti, flimkien ma' lista ta' pajjiżi fejn l-awtorizzazzjoni tkun għet mogħtija, kopji tas-sommarji kollha tal-karatteristiċi tal-prodott skond ir-regolament 14 ta' dawn ir-regolamenti kif approvat minn Malta u lista ta' pajjiżi fejn l-applikazzjoni tkun għet 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, skond ir-regolament 14 ta' dawn ir-regolamenti.

Test propost għat-tikketta għat-tqegħid dirett fil-pakkett u fuq barra għandu jkun provdut skond it-Titolu V ta' dawn ir-regolamenti, flimkien ma' fuljett fil-pakkett fejn jehtieg li jkun hemm wiehed skond ir-regolament 51 ta' dawn ir-regolamenti. Barra minn hekk, l-applikant għandu jipprovdi kampjun jew kampjuni jew finti tal-preżentazzjoni(jiet) finali tal-prodott mediċinali veterinarju minn tal-inqas b'waħda mil-lingwi uffiċjali tal-Unjoni Ewropea; il-finta tista' tigi provduta bl-iswed jew bl-abjad u b'mod elettroniku fejn ftehim prijoritarju jkun għe akkwistat mingħand l-awtorità kompetenti.

Ċ. SOMMARJI DETTALJATI U KRITIĊI

Skond ir-regolament 12(3) ta' dawn ir-regolamenti, sommarji dettaljati u kritiċi għandhom jiġu provduti dwar ir-riżultati tat-testijiet farmaċewtiċi (fiżjokimiċi,

bioloġiċi jew mikrobioloġiċi), tat-testijiet għas-sigurezza u tat-testijiet ta' residwu, tal-provi li jsiru qabel dawk kliniċi u kliniċi u tat-testijiet li jivvalutaw ir-riskji potenzjali maħluqa mill-prodott mediċinali veterinarju għall-ambjent.

Kull sommarju dettaljat 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-l-inkartament ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 dettaljati dwar it-testijiet u l-provi preżentati u referenzi biblijoġrafiċi preċiżi.

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

Is-sommarji dettaljati u kritiċi għandhom ikunu ffirmati u datati, 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 dikjarata.

Fejn is-sustanza attiva għet inkluża fil-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem awtorizzat skond il-htigiet tal-Anness I għad-Direttiva tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill 2001/83/KE⁹ s-sommarju ġenerali dwar il-kwalità previst fil-Modulu 2, Taqsima 2.3 tal-Anness jista' jieħu post is-sommarju li jirrigwarda d-dokumentazzjoni relatata mas-sustanza attiva jew mal-prodott, kif xieraq.

Fejn l-awtorità kompetenti avżat pubblikament li l-informazzjoni kimika, farmaċewtika u bioloġika/mikrobioloġika għall-prodott lest tista' tiġi inkluża fl-inkartament bil-format biss tad-Dokument Tekniku Komuni (CTD), is-sommarju dettaljat u kritiku dwar ir-riżultati tat-testijiet farmaċewtiċi jista' jiġi preżentat fil-format tas-sommarju ġenerali dwar il-kwalità.

⁹ ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67.

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 minhlief il-ftehim minn qabel tal-awtoritajiet kompetenti.

PARTI 2: FARMAĊEWTIKA (INFORMAZZJONI FIŻIKO-KIMIKA, BIOLOĠIKA JEW MIKROBIOLOĠIKA (KWALITÀ))

Prinċipji u htigiet bażiċi

Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq skond ir-regolament 12 ta' dawn ir-regolamenti għandhom jintbagħtu skond il-htigiet li ġejjin.

Id-*data* farmaċewtika (fizikokimika, bioloġika jew mikrobioloġika) 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-proprjetajiet, il-proċeduri ta' kontroll tal-kwalità u il-htigiet, l-istabbiltà kif ukoll deskrizzjoni tal-kompożizzjoni, l-iżvilupp u l-preżentazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju.

Il-monografiji kollha japplikaw, inklużi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas tagħha, ta' Malta.

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

Il-proċeduri kollha tat-testijiet għandhom dettaljati biżżejjed b'mod preċiż biex ikunu prodotti mill-ġdid f'testijiet ta' kontroll, magħmula fuq talba tal-Awtorità kompetenti; kull apparat u tagħmir speċjali li jista' jintuża għandu jkun deskritt f'dettall adatt, possibbilment b'diagramma 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' Malta, din id-deskrizzjoni tista' tkun sostitwita b'referenza dettaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

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

F'każijiet fejn is-sustanza attiva giet inkluża fil-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem awtorizzat skond il-htigiet tal-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE l-informazzjoni kimika, farmaċewtika u bioloġika/mikrobioloġika prevista fil-Modulu 3 ta' dawn ir-regolamenti tista' tiegħu post id-dokumentazzjoni relatata mas-sustanza attiva jew mal-prodott lest, kif xieraq.

L-informazzjoni kimika, farmaċewtika u bioloġika/mikrobioloġika għas-sustanza attiva jew il-prodott lest tista' tigi inkluża fl-inkartament b'format biss tas-CTD fejn l-awtorità kompetenti pubblikament ħabbret din il-possibbiltà.

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 minħlief 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 użata, 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 xort'oħra lill-annimali, tal-qoxra ta' barra tal-kapsoli tal-prodotti mediċinali veterinarji, bħalma huma l-kapsoli, tal-ġelatina.

Dawn id-dettalji għandhom ikunu supplimentati b'kull *data* 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 ikun ser jintuża jew ikun ser jingħata u li jkunu ser jiġu fornut mal-prodott mediċinali.

2. It-terminoloġija użata

It-terminoloġija użata li għandha tintuża biex tiddekrivi l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji, għandha tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-disposizzjonijiet l-oħra tar-regolament 12(3)(c) ta' dawn ir-regolamenti:

- f'dak li għandu x'jaqsam ma' kostitwenti li jidhru fil-Farmakopa Ewropea, jew, fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' wieħed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fl-intestatura tal-monografija inkwistjoni, b'referenza għall-farmakopea konċernata,
- dwar kostitwenti oħra, l-isem komuni internazzjonali (INN) rakkomandat 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 m'għandhomx isem komuni internazzjonali jew denominazzjoni xjentifika eżatta għandhom ikunu deskritti minn dikjarazzjoni ta' kif u minn liema sustanzi kienu preparati, supplimentati, meta adatt, b'dettalji rilevanti oħra,
- dwar materja koloranti, denominazzjoni bil-kodiċi "E" assenjata lilhom fid-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE¹⁰.

3. Id-dettalji kwantitattivi

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

Unitajiet ta' attività bioloġika għandhom ikunu użati għal sustanzi, li ma jistgħux ikunu identifikati kimikament. Meta Unità Internazzjonali ta' attività bioloġika tiġi identifikata mill-Organizzazzjoni Dinjija għas-Saħħa, din għandha tintuża. Meta ebda Unità Internazzjonali ma tiġi identifikata, l-unitajiet ta' attività bioloġika għandhom jiġu espressi b'tali mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar

¹⁰ ĠU L 11, 14.1.1978, p. 18.

l-attività tas-sustanzi billi jintużaw meta l-Unitajiet tal-Farmakopea Ewropea jkunu japplikaw.

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

- dwar preparazzjonijiet ta' doża waħda, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bioloġika ta' kull sustanza attiva fil-kontenitur ta' unità, filwaqt li tingħata mportanza għall-volum li jkun intuża tal-prodott, wara l-kostituzzjoni mill-ġdid, meta adatt,
- dwar prodotti mediċinali veterinarji li jkunu amministrati permezz ta' qtar, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bioloġika għal kull sustanza attiva li tkun tinsab f'kull qatra jew li tkun tinsab fin-numru ta' qtar li jikkorrispondu għal 1 ml jew 1 g tal-preparazzjoni,
- dwar guleppi, emulsjonijiet, preparazzjonijiet imrammla u forom farmaċewtiċi oħra li għandhom jingħataw fi kwantitajiet miżurati, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bioloġika ta' kull sustanza attiva għal kull kwantità miżurata.

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-sugġett ta' applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq f'kull Stat Membru għall-ewwel darba, id-dikjarazzjoni kwantitattiva ta' sustanza attiva, li hija melh jew idrat għandha tiġi espressa b'mod sistematiku f'termini tal-massa tal-entità jew l-entitajiet attivi fil-molekula. Il-prodotti mediċinali veterinarji kollha sussegwentement awtorizzati f'Malta għandu jkollhom il-kompożizzjoni kwantitattiva tagħhom iddikjarata 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'*data* xjentifika dwar

farmaċewtiċi ta' żvilupp. L-eċċess, b'gustifikazzjoni għalih, għandu jkun iddikjarat. Il-karatteristiċi mikrobiologiċi (il-purità mikrobiologika u l-attività antimikrobika) u l-istruzzjonijiet ta' użu għandhom jagħtu prova li huma xierqa għall-użu intenzjonat tal-prodott mediċinali veterinarju kif speċifikat fl-inkartament ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' PRODUZZJONI

Għandhom jiġu provduti 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-tqeghid fis-suq skond ir-regolament 12(3)(d) ta' dawn ir-regolamenti, għandha tkun abbozzata b'mod li tagħti sommarju adatt tan-natura tal-operazzjonijiet li saru.

Għal dan l-iskop għandha tinkludi mill-inqas:

- li jissemew l-istadji 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, jingħataw f'termini approssimattivi safejn il-forma farmaċewtika tagħmel dan meħtieġ; għandha tissemma kull sustanza li tista' tinheba fil-kors tal-produzzjoni; kull eċċess għandu jkun indikat u gustifikat,
- dikjarazzjoni dwar l-istadji ta' manifattura fejn it-tehid ta' kampjuni jitwettagħ għal testijiet ta' kontroll ta' waqt il-proċess u l-limiti li jkunu japplikaw, fejn *data* oħra fid-dokumenti li jsostnu 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' validita' 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 azzettati użati.

Ċ. KONTROLL FUQ MATERJALI TAL-BIDU

1. Il-htigiet generali

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

L-inkartament għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet u l-informazzjoni dwar it-testijiet li għandhom isiru għal kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali tal-bidu.

It-testijiet ta' rutina magħmula fuq kull lott ta' materjali tal-bidu jridu jkunu kif iddikjarati fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Jekk jintużaw testijiet barra minn daww imsemmija fil-farmakopea, dawn għandhom ikunu ġustifikati billi tingħata prova li l-materjali tal-bidu jissodisfaw il-htigiet ta' din il-farmakopea.

Fejn jinhareġ Ċertifikat ta' Adattabilità mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa għal materjal tal-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-Saħħa.

Ċertifikati ta' Analizi għandhom ikunu preżentati għall-materjali tal-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 shiħ, 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 L-inkartament 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-validità tal-proċess.

F'dan il-każ, il-manifattur għandu jagħti xorta waħda lill-applikant id-*data* 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 mibdula l-proċess ta' manifattura jew l-ispeċifikazzjonijiet minhlief 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 fl-inkartament 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 provduta. Informazzjoni li turi li l-materjali jissodisfaw *standards* li huma adatti għall-użu intiż tagħhom għandha tiġi provduta.

(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' validità u/jew studji ta' valutazzjoni kif xieraq. Meta adatt din għandha wkoll ikollha *data* ta' validità għal metodi analitiċi li japplikaw għas-sustanza attiva.

(3) L-informazzjoni dwar l-impuritajiet għandha tindika l-impuritajiet li jistgħu jitbassru 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-sekwenza 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 japplikaw għas-sustanzi attivi kollha li jidhru fiha.

Kostitwenti li jissodisfaw il-htigiet tal-Farmakopea Ewropea jew tal-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri għandhom jitqiesu li huma konformi biżżejjed mar-regolament 12(3) ta' dawn ir-regolamenti. F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi u l-proċeduri analitiċi għandha tkun sostitwita f'kull taqsima rilevanti b'referenza xierqa għall-farmakopea inkwistjoni.

F'kazijiet meta speċifikazzjoni li tkun tinsab f' monografija tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea nazzjonali ta' Malta ma tkunx suffiċjenti 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 validi ta' testijiet.

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

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

F'każijiet fejn sustanza attiva mhux deskritta la fil-Farmakopea Ewropea u lanqas fil-farmakopea ta' Malta, konformità mal-monografija tal-farmakopea ta' pajjiż terz hi aċċettabbli jekk tiġi pruvata l-adattabilità tagħha; f'każijiet bħal dawn, l-applikant għandu jissottometti kopja tal-monografija flimkien ma' traduzzjoni fejn meħtieġ. Għandha tiġi preżentata d-*data* li turi l-kapaċità tal-monografija li tikkontrolla b'mod adatt 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 il-htigiet tat-Taqsima A il-punt 2, għandu jkun supplimentat b'kull sinonimu kummerċjali jew xjentifiku,
- (b) it-tifsira 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 iddettaljata biżżejjed biex tikkaratterizza sustanza li hi kostanti kemm fil-kompożizzjoni kif ukoll fl-effetti tagħha;
- (ċ) il-metodi ta' identifikazzjoni jistgħu jkunu deskritti fil-forma ta' tekniċi 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'dak li għandu x'jaqsam ma' kull impurità li tista' titbassar minn qabel, speċjalment dawk li jistgħu jkollhom effett ħażin, u jekk meħtieġ, dawk li, filwaqt li tingħata mportanza lit-taħlit ta' sustanzi li għalihom l-applikazzjoni tkun tirreferi, jistgħu jaffettwaw ħażin l-istabbiltà tal-prodott mediċinali jew ivarjaw r-riżultati analitiċi;

(e) it-testijiet u l-limiti għal parametri ta' kontroll rilevanti għall-prodott lest, bħalma huma d-daqs tal-particella u l-isterilità għandhom jiġu deskritti u l-metodi għandhom ikunu validati fejn meħtieġ.

(f) dwar sustanzi kumplessi li joriginaw mill-pjanti jew l-annimali, għandha ssir distinzjoni bejn il-każ meta effetti farmakoloġiċi multipli joħolqu l-bżonn ta' kontroll kimiku, fiżiku jew bijoloġiku tal-komponenti prinċipali, u l-każ ta' sustanzi li jkun fihom grupp wieħed jew aktar ta' prinċipji li għandhom l-istess attività, li dwarhom metodu ġenerali ta' valutazzjoni jista' jkun aċċettat;

Din id-*data* għandha turi li s-sett propost ta' proċeduri ta' testjar hu suffiċjenti biex tiġi kontrollata s-sustanza attiva mis-sors identifikat.

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

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-biodisponibilità 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 incizi ma japplikawx għal sustanzi użati biss f'soluzzjoni.

1.2. L-eċċipjenti

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

L-eċċipjenti għandhom ikunu konformi mal-htigiet tal-monografija Farmakopea Ewropea xierqa. Fejn ma teżistix monografija ta' din ix-xorta tista' ssir referenza għall-farmakopea ta' Malta. Fin-nuqqas ta' monografija bħal din tista' ssir referenza għall-farmakopea ta' pajjiż terz. F'dan il-każ għandha tintwera l-adattabilità ta' din il-monografija. Fejn adatt, testijiet supplimentari biex jiġu kontrollati l-parametri

bhad-daqs tal-partikula, l-isterilità, is-solventi residwi għandhom jissupplimentaw il-htigiet tal-monografija. Fin-nuqqas ta' monografija tal-farmakopea għandha tiġi proposta u ġustifikata speċifikazzjoni. Il-htigiet għad-dettalji stabbiliti fit-Taqsima 1.1.2 (minn a sa e) għas-sustanza attiva għandhom jiġu segwiti. Il-metodi proposti u d-*data* ta' validità ta' appoġġ tagħhom għandhom jiġu preżentati.

Materjali koloranti għall-inkluzjoni fi prodotti mediċinali veterinarji għandhom jissodisfaw il-htigiet tad-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE, hlief 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/KE¹¹.

Għal eċċipjent(i), jiġifieri eċċipjenti użat għall-ewwel darba fi prodott mediċinali veterinarji jew permezz ta' mod ġdid biex jinghata, għandhom jiġu provduti dettalji ta' manifattura, karatterizzazzjoni, u kontrolli, b'referenzi inkorċċjati għal *data* 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 meħtieġ 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 ikunu konformi mal-htigiet tal-monografija tal-Farmakopea Ewropea adatta. Fejn ma teztix monografija ta' din ix-xorta tista' ssir referenza għall-farmakopea ta' Malta. Fin-nuqqas ta' monografija bħal din tista' ssir

¹¹ ĠU L 226, 22.9.1995, p. 1.

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 ġustifikata speċifikazzjoni għall-materjal tal-ippakkjar.

Għanda tiġi preżentata d-*data* xjentifika dwar l-għażla u l-adattabilità tal-materjal tal-ippakkjar.

Għal materjali ġodda ta' ippakkjar f'kuntatt mal-prodott, għandha tiġi preżentata informazzjoni dwar il-kompożizzjoni, il-manifattura u s-sigurezza tagħhom.

L-ispeċifikazzjonijiet u, jekk meħtieġa, id-*data* dwar l-eżekuzzjoni għandhom jiġu preżentati għal kull doża jew strument li tingħata bih, provdut mal-prodott mediċinali veterinarju.

1.4. Is-sustanzi tal-orijini bioloġiċi

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

Id-deskrizzjoni tal-materjal tal-bidu għandha tinkludi l-istrategija tal-manifattura, il-proċeduri ta' purifikazzjoni/inattivazzjoni bil-validita' 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 banek taċ-ċelloli, il-karatteristiċi taċ-ċelloli għandhom jintwerew li baqgħu mhux mibdula fil-livell tal-propagazzjoni użata għall-produzzjoni u aktar.

Il-materjali ta' żerriegħa, il-banek taċ-ċelluli, it-taħlit ta' sirum u, kull meta possibbli, il-materji primi li jinkisbu minnhom għandhom ikunu ttestjati għal agenti estranji.

Meta materjali tal-bidu li joriginaw mill-annimal jew persuni huma użati, il-miżuri użati biex jiżguraw rilaxx minn agenti potenzjalment patoġeniċi għandhom ikunu deskritti.

Jekk il-preżenza ta' aġenti estranji potenzjalment patoġeniċi tkun inevitabbli, il-materjal għandu jintuża biss meta aktar proċessar jiżgura l-eliminazzjoni u/jew inattivazzjoni tagħhom, u dan għandu jkun ivvalidat.

Għandha tinghata dokumentazzjoni biex jintwera li l-materjali ta' żerriegħa, lottijiet ta' sirum u materjali oħra li joriginaw mill-ispeċi ta' annimal rilevanti għat-trasmissjoni tat-TSE li tkun skond 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 veterinarji¹², kif ukoll mal-monografija korrispondenti tal-Farmakopea Ewropea. Iċ-Ċertifikati ta' Adattabilità maħrugħin 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

L-inkartament 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 ħsara għall-istess htigiet bħas-sustanzi attivi).

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

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

¹² ĠU C 24, 28.1.2004, p. 6

E. TESTIJIET 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 ta' zmien iffissat.

L-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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.

L-inkartament għandu jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest waqt ir-rilaxx. Dawn għandhom jintbagħtu skond il-htigiet li ġejjin.

Id-disposizzjonijiet tal-monografiji rilevanti u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' din, ta' Malta, għandhom ikunu japplikaw għall-prodotti kollha identifikati 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' Malta, dan għandu jkun iġġustifikat billi tingħata prova li l-prodott lest ikun, jekk ittestjat skond dawn il-monografiji, li jissodisfa il-htigiet ta' kwalità ta' din il-farmakopea għall-forma farmaċewtika konċernata.

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 ikun japplika, ikunu relatati mal-kontroll tal-massi medji u d-devjazzjonijiet massimi, ma' testijiet mekkaniċi, fiżiċi jew mikrobioloġiċi, 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-*standards* għandhom ikunu deskritti f'dettall preċiż kull meta ma jingħatawx fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Malta; l-istess għandu japplika f'każijiet meta l-metodi preskritti minn dawn il-farmakopej ma japplikawx.

Barra minn hekk, jekk ma jkunx iġġustifikat xort'ohra 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 ohra jekk l-Awtorità kompetenti ta' Malta tikkunsidra 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.

Kemm-il darba 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 jiġġustifika 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 kompliessi, fejn analiżi tas-sustanzi attivi li huma numerużi hafna jew preżenti f'ammonti baxxi hafna jinhtigilhom investigazzjoni kumplikata 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 konċernati. Din għandha tkun supplimentata b'metodu ta' valutazzjoni kwantitattiva, li jippermetti lill-Awtorità kompetenti li jkollha l-konformità tal-prodott mediċinali bl-ispeċifikazzjonijiet tiegħu verifikata wara li jkun tqiegħed fis-suq.

Analiżi *in vivo* jew *in vitro* bioloġika għandha tkun obbligatorja meta metodi fiżikokimiċi ma jkunux jistgħu jipprovdu informazzjoni adatta 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 jkunu 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-*data* 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 jinħtieġ, 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 antimikrobioloġika u għal kull eċċipjent li jista' jaffettwa l-biodisponibilità tas-sustanza attiva, sakemm il-biodisponibilità 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 mibgħuta mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 immedjatament qabel l-użu tagħha fil-manifattura tal-prodott lest.

Id-*data* ta' stabbiltà għandha tiġi preżentata biex issostni l-perjodu tal-ittestjar mill-ġdid u tal-kundizzjonijiet ta' hżin. Għandhom jiġu preżentati t-tip ta' studji ta' stabbiltà li saru, il-protokollu użati, il-proċeduri analitiċi użati u l-validità flimkien mar-riżultati dettaljati. Għandu jiġi provdut l-impenn tal-istabbiltà b'sommarju tal-protokoll.

Madankollu, fejn iċ-Ċertifikat ta' Adattabilità għas-sustanza attiva mis-sors propost hu disponibbli u jispeċifika perjodu ta' test mill-ġdid u kundizzjonijiet ta' hżin, mhux meħtieġa d-*data* 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 rakkomandati għall-hżin u l-ispeċifikazzjonijiet fl-aħħar tad-*data* ta' skadenza għall-hżin proposti mill-applikant ikunu ġew determinati.

Għandhom jiġu preżentati t-tip ta' studji ta' stabbiltà li saru, il-protokollu użati, il-proċeduri analitiċi użati u l-validità flimkien mar-riżultati dettaljati.

Meta prodott lest ikun jeħtieġ kostituzzjoni mill-ġdid jew li tkun dilwit qabel ma jingħata, dettalji dwar id-*data* proposta ta' skadenza u speċifikazzjoni għall-prodott kostitwit mill-ġdid/dilwit, ikunu meħtieġa, sostnuti b'*data* rilevanti dwar l-istabbiltà.

Fil-każ ta' kontenituri b'hafna dozi, fejn rilevanti, *data* dwar l-istabbiltà għandha tkun preżentata biex tiġġustifika d-*data* tal-iskadenza għall-prodott wara li jittaqqab għall-ewwel darba u għandha tkun identifikata 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-risultati tal-analiżi, li jiġġustifikaw id-data ta' skadenza u jekk xieraq, id-data ta' skadenza wara li jinfetaħ, skond il-kundizzjonijiet rakkomandati ta' ħzin u l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest wara t-tmiem id-data ta' skadenza tal-prodott lest, u tad-data ta' skadenza wara li jinfetaħ, tal-prodott lest skond dawn il-kundizzjonijiet rakkomandati ta' ħzin.

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 konċernati preparazzjonijiet inġettabbli.

Għandu jkun provdut l-impenn tal-istabbiltà b'sommarju tal-protokoll.

G. INFORMAZZJONI OĦRA

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

Għal taħlit medikat imħallat minn qabel (il-prodotti intenzjonati għal inkorporazzjoni fl-għalf-ikel immedikat) għandha tiġi provduta 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 skond l-istruzzjonijiet rakkomandati għall-użu.

PARTI 3: SIGUREZZA U TESTIJIET TA' RESIDWI

Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm mal-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skond ir-regolament 12(3) ta' dawn ir-regolamenti għandhom jintbagħtu skond il-htigiet li ġejjin.

A. Testijiet ta' Sigurezza

KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJET

Id-dokumentazzjoni dwar sigurezza għandha turi:

- (a) it-tossiċità potenzjali tal-prodott mediċinali veterinarju u kull effett perikoluż jew mhux mixtieq li jistgħu jiġru taht il-kundizzjonijiet ta' użu proposti għall-annimali; dawn għandhom ikunu valutati f'relazzjoni mas-severità tal-kundizzjoni patoloġika konċernata;
- (b) l-effetti potenzjalment kienet għall-bniedem minn residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew sustanza f'prodotti tal-ikel miksuba minn annimali ttrattati u liema diffikultajiet dawn ir-residwi jistgħu jgħolqu fl-ipproċessar industrijali ta' prodotti tal-ikel;
- (ċ) 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 iddettaljata. Kull meta adatt, proċeduri matematiki 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.

F'xi kazi jista' jkun meħtieġ li jiġu ttestjati l-metaboliti tal-kompost ġenitur meta dawn jirrappreżentaw ir-residwi li wieħed 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-impuritàjiet,
- id-deskrizzjoni tal-proprietajiet fiżiċi,
- il-punt meta jinħall,
- il-punt meta jagħli,
- il-pressurejiet tal-fwar,
- is-solubilità fl-ilma u s-solventi organiċi espressi f'g/l, b'indikazzjoni ta' temperatura,
- id-densità,
- l-ispettri ta' rifreżżjoni, 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 magħżula 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 meħtieġa biex tinkiseb it-tossicità, dawn l-effetti farmakoloġiċi għandhom jiġu kunsidrati 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-animall magħżul.

2.1. Il-farmakodinamika

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

2.2. Il-farmakokinetika

Għandha tkun provduta *data* 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-tnehhija ta' ħmieġ (ADME). Id-*data* għandha tkun konnessa mal-iskoperti dwar id-doża/effett fl-istudji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi, biex tiġi determinata b'mod adatt l-espożizzjoni. Il-paragun mad-*data* farmakokinetika akkwistata fl-istudji dwar l-ispeċi magħżula, 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 magħżula.

3. It-tossikoloġija

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

- (1) it-testijiet bażiċi meħtieġa għall-prodotti mediċinali veterinarji godda kollha għall-użu fuq animalli li jipproduċu l-ikel biex tiġi valutata s-sigurezza ta' residwi preżenti fl-ikel għal konsum mill-bniedem;
- (2) testijiet supplimentari li jistgħu ikunu meħtieġa li 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' *data* akkwistata fit-testijiet bażiċi jew supplimentari.

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

3.1. It-tossicità ta' doża waħda

Studji dwar tossicità ta' doża waħedha jistgħu jintużaw biex jitbassru:

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

Studji dwar tossicità ta' doża waħidha għandhom jiżvelaw l-effetti akuti tossiċi tas-sustanza u l-ħin li jieħdu biex jaħdmu u biex jgħaddu.

L-istudji li jridu jsiru għandhom jingħaḥu bl-għan li tiġi provduta informazzjoni dwar is-sigurezza tal-utent jiġifieri jekk tkun antiċipata espożizzjoni sostanzjali permezz ta' ġbid 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 dozi 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 dozi 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 jintgħaḥu wara li jkunu 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.

F'każ 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-tossiċità, jekk meħtieġ.

L-investigatur għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu għall-għażla tal-ispeċi, wara li jikkunsidra t-tagħrif disponibbli dwar il-metabolizmu 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 jinħargu sew l-effetti ħżiena. Id-doża l-aktar baxxa ma għandhiex tipproduċi ħjiel ta' tossiċità.

Il-valutazzjoni tal-effetti tossiċi għandha tkun ibbażata fuq osservazzjoni ta' kif wieħed igib ruħu jew jikber, b'testijiet ta' ematoloġija u fiżjoloġoċi, speċjalment dawk li għandhom x'jaqsmu mal-organi eskritorjali, kif ukoll fuq rapporti ta' awtopsja u *data* istoloġika li tkun magħhom. L-għażla u l-limiti ta' kull lott ta' testijiet jiddependu fuq l-ispeċi ta' annimal użat u l-istat tat-tagħrif xjentifiku korrenti.

Fil-każ ta' taħlitiet godda ta' sustanzi magħrufa li ġew investigati skond id-disposizzjonijiet ta' dawn ir-regolamenti, it-testijiet b'doži ripetuti jistgħu, barra meta t-testijiet ta' tossiċità ikunu wrew potenzjalita` jew effetti tossiċi godda, ikunu mibdula 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 skond il-ħtiġiet tal-Parti 4, il-Kapitolu I, it-Taqsima B. L-istudji konċernati, id-doži li fihom seħhet l-intolleranza u l-ispeċijiet u r-razez ikkonċernati għandhom ikunu identifikati. Għandhom jingħataw ukoll dettalji dwar kull bidla fiżjoloġika mhux mistennija. Ir-rapporti shah ta' dawn l-istudji għandhom jiddaħħlu 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' ħsara fil-funzjoni riproduttiva maskili jew femminili jew ta' effetti ħżiena fuq nisel li jistgħu jirrizultaw 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 mammiċifera. Dawn jinkludu l-effetti fuq il-fertilità maskili u femminili, it-tgħammir, il-konċepiment, l-implantazzjoni, l-kapaċità li tinżamm 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. Minn ta' l-inqas tliet livelli ta' dozi għandhom jintużaw. Id-doża massima għandha tkun magħżula biex toħroġ sew l-effetti ħżiena. Id-doża l-aktar baxxa m'għandhiex tipproduċi ħjiel 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 jitfasslu biex jinsabu l-effetti negattivi fuq il-mara tqila u fuq l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu konsekwenti għall-espożizzjoni tal-mara mill-implantazzjoni matul il-ġestazzjoni sal-ġurnata 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. Skond ir-risultati, 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'espozizzjoni sinifikanti għall-utenti, għandhom isiru studji *standard* dwar it-tossicità ta' żvilupp.

3.5. Il-ġenotossicità

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 ivvalutata għal proprjetajiet ġenotossiċi.

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

3.6. Il-karċinogenicità

Id-deċizzjoni dwar jekk ittestjar għall-karċinogenicità hux meħtieġ, għandha tingħata b'importanza għar-riżultati tat-testijiet tal-ġenotossicità, ir-relazzjonijiet bejn l-istruttura u l-attività u s-sejbiet fit-testijiet sistematiċi tat-tossicità li jistgħu ikunu rilevanti għal feriti neoplastiċi fi studji b'tul ta' żmien itwal.

Kull speċifikazzjoni magħrufa ta' speċi tal-mekkaniżmu tat-tossicità għandha tiġi kunsidrata, kif ukoll kull differenza fil-metaboliżmu bejn l-ispeċi tat-test, l-ispeċi magħżula tal-annimal, u l-bnedmin.

Fejn l-ittestjar tal-karċinogenicità ikun meħtieġ, generalment ikun meħtieġ studju għal sentejn fuq il-firien u studju ta' 18-il xahar fuq il-ġrieden. B'gustifikazzjoni xjentifika adatta, studji tal-karċinogenicità jista' jsiru fuq speċi wahda ta' ġrieden, b'mod preferibbli 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-karċinogenicità jistgħu jitnehhew, kemm-il darba:

- bil-kundizzjonijiet intenzjonati tal-użu stabbiliti, l-ingestjoni 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 hliet dak bil-gilda hi mistennija, jew
- is-sustanza attiva jew il-metaboliti jistgħu jidhlu fl-prodotti tal-ikel akkwistati minn annimali ttrattati.

4. Htiegiet oħra

4.1. L-istudji speċjali

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

L-istat tal-għerf xjentifiku u l-linji gwida stabbilit għandhom jiġu kunsidrati meta jitfasslu studji bħal dawn u waqt il-valutazzjoni tar-riżultati tagħhom.

4.2. Il-proprjetajiet mikrobiologiċi ta' residwi

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

Ir-riskju mikrobijologiku potenzjali pprezentat minn residwi ta' komposti anti-mikrobiċi għall-flora intestinali tal-bniedem għandu jkun investigat skond 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 mehtieg li jsiru testijiet biex ikun determinat jekk residwi mikrobiologiċi 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 pubblikati; 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' rezistenza,

Id-*data* 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' rezistenza bħal din hu partikolarment importanti f'dan ir-rigward. Fejn meħtieġ, għandhom ikunu proposti miżuri biex jiġi limitat l-iżvilupp ta' rezistenza mill-użu intenzjonat tal-prodott mediċinali veterinarju.

Reżistenza rilevanti għall-użu kliniku tal-prodott għandha tiġi indirizzata skond il-Parti 4. Fejn rilevanti, għandha ssir referenza inkroċċjata għad-*data* 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-immanigġjar 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 mibdula.

Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għandha ssir biex jiġu valutati 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' prekawzzjoni 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 provduti skond 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 trattati; 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, skond 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-proprietajiet fiżiċi/kimiċi, farmakoloġiċi u/jew tossikoloġiċi tas-sustanza(i) konċernata(i), inklużi l-metaboliti f'każ ta' riskju identifikat, li kienet akkwistata waqt li kienu qed isiru testijiet u provi oħra meħtieġa minn dawn ir-regolamenti għandhom jitqiesu.

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

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

KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI

L-inkartament ta' testijiet ta' sigurezza għandu jinkludi dan li ġej:

- indiċi għall-istudji kollha inklużi fl-inkartament;

- tiġi inkluża stqarrija li tikkonferma li d-*data* magħrufa mill-applikant waqt il-preżentazzjoni, kemm jekk tkun favorevoli kemm jekk ma tkunx;
- ġustifikazzjoni għall-ommissjoni ta' kull tip ta' studju;
- spjegazzjoni tal-inklużjoni ta' kull tip ta' studju alternattiv;
- diskussjoni dwar il-kontribuzzjoni li kull studju li jkun sar qabel l-istudji li jkunu saru skond prattika tajba ta' laboratorju (PTL) skond 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 ikun japplika;
- deskrizzjoni tal-metodi, l-apparati u l-materjali użati;
- deskrizzjoni u ġustifikazzjoni tas-sistema tat-testijiet;
- deskrizzjoni tar-riżultati miksuba, fid-dettall b'mod suffiċjenti li jippermetti li r-riżultati li jkunu valutati 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 haġa li tirriżulta mhux normali;
- deskrizzjoni dettaljata u diskussjoni shiha tar-riżultati tal-istudju dwar il-profil ta' sigurezza tas-sustanza attiva u r-rilevanza tagħha għall-valutazzjoni tar-riskji potenzjali preżentati minn residwi għall-bnedmin.

B. Testijiet tar-residwi

KAPITOLU I: EŻEKUZZJONI TA' TESTIJET

1. Introduzzjoni

Għall-finijiet ta' din l-Iskeda, għandhom japplikaw it-tifsiriet tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90¹³.

L-għan li jiġi studjat it-tnaqqis tar-residwi mit-tessuti li jittieklju jew mill-bajd, mill-ħalib 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 jittieklju tal-annimali trattati jew fil-ħalib, bajd u/jew għasel miksuba minnhom;
- (2) li biex ikun evitat kull riskju għas-saħħa tal-konsumatur ta' prodotti tal-ikel minn annimali trattati, 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 validi b'mod suffiċjenti biex tiġi provduta s-sigurezza neċessarja li d-*data* tar-residwi preżentata hi adatta bħala l-bażi ta' perjodi ta' rtirar.

2. Metabolizmu u kinetiċi residwi

2.1. Il-farmakokinetika (assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu, u tneħħija ta' ħmieġ)

Sommarju tad-*data* farmakokinetika għandu jiġi ppreżentat b'referenza inkroċċjata għall-istudji farmakokinetiċi fuq l-ispeċijiet magħżula preżentati fil-Parti 4. Ir-rapport shiħ tal-istudju m'għandux għalfejn jiġi preżentat.

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

¹³ ĠU L 224, 18.8.1990, p. 1.

Il-prodott finali, jew il-formulazzjoni, li għandu karatteristiċi komparabbli f'termini ta' biodisponibilità bħala l-prodott finali, għandu jingħata lill-ispeċi magħżula ta' annimali bid-doża massima rakkomandata.

Filwaqt li tingħata mportanza għall-metodu ta' kif jingħata, il-limitu tal-assorbiment tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun deskritt b'mod komplut. 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-annimal 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 kunsidrati.

Il-passi segwiti għat-tneħħija tal-prodott bħala ħmieġ mill-annimali magħżula għandhom ikunu deskritti. Il-metaboliti prinċipali għandhom ikunu identifikati u karatterizzati.

2.2. It-tnaqqis ta' residwi

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

F'ammont ta' hinijiet suffiċjenti wara li l-annimal soġġett għat-test ikun irċieva l-aħħar doża tal-prodott mediċinali veterinarju, il-kwantitajiet ta' residwi preżenti għandhom ikunu determinati b'metodi analitiċi validi; 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-validita' 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 taht kundizzjonijiet normali ta' laboratorju,
- is-suxxettibilità għall-interferenza,
- l-istabbiltà ta' residwi mgarrba.

Kemm jekk ikun addattat il-metodu analitiku propost, kemm jekk ma jkunx, għandu jkun ivvalutat fid-dawl tal-istat tat-tagħrif xjentifiku u tekniku fil-mument meta l-applikazzjoni tkun mibgħuta.

Il-metodu analitiku għandu jiġi preżentat f'format miftiehem b'mod internazzjonali.

KAPITOLU II: PREŻENTAZZJONI TAD-DETTALJI U DOKUMENTI

1. L-identifikazzjoni tal-prodott

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

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

L-inkartament tat-test ta' residwu għandu jinkludi:

- indiċi għall-istudji kollha inklużi fl-inkartament;
- stqarrija li tikkonferma li *d-data* kollha magħrufa mill-applikant waqt il-preżentazzjoni, kemm jekk tkun favorevoli kemm jekk ma tkunx, tkun inkluża;
- 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 generali tar-riskju;

B 4860

- perjodu propost ta' rtirar.

Kull rapport ta' studju għandu jinkludi:

- kopja tal-pjan ta' studju (il-protokoll);
- stqarrija ta' konformità ma' prattika tajba tal-laboratorju, fejn ikun japplika;
- deskrizzjoni tal-metodi, l-apparati u l-materjali użati;
- deskrizzjoni tar-risultati miksuba, b'mod suffiċjenti fid-dettall li tippermetti li r-risultati li jkunu valutati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur;
- analiżi statistika tar-risultati fejn xieraq;
- diskussjoni tar-risultati;
- diskussjoni oġġettiva tar-risultati 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-tqegħid fis-suq skond ir-regolament 12(3)(j) ta' dawn ir-regolamenti għandhom jintbagħtu skond il-htigiet ta' hawn taht.

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

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

A. Farmakoloġija

A.1. Il-farmakodinamika

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

L-ewwel, il-mekkanizmu ta' azzjoni u l-effetti farmakaloġiċi li fuqhom l-applikazzjoni rakkomandata fil-prattika tkun ibbażata għandu jkun deskritt b'mod

adatt. 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 generali tas-sustanza attiva għandha tkun provduta, b'referenza speċjali għall-possibbiltà ta' effetti farmakoloġiċi sekondarji. B'mod ġenerali, l-effetti fuq il-funzjonijiet prinċipali tal-ġisem għandhom ikunu investigati.

Kull effett fuq il-karatteristiċi l-oħra tal-prodotti (bħalma 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 rakkomandata 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 biċ-ċar, u, għal xi tipi ta' testijiet, is-sinifikat statistiku tagħhom għandu jkun ikkwotat.

Kemm-il darba ma jingħatawx raġunijiet dettaljati għall-kuntrarju, għandha tiġi investigata wkoll kull bidla kwantitattiva tar-reazzjonijiet li jirriżultaw minn sustanza li tingħata b'mod ripetut.

It-tahlit fiss jista' jkun inkuraġġut jew għal raġunijiet farmakoloġiċi jew permezz ta' indikazzjonijiet kliniċi. Fl-ewwel każ, l-istudji farmakodinamiċi u/jew farmakokinetiċi għandhom juru dawk l-interazzjonijiet li jistgħu jagħmlu tahlit fih innifsu ta' valur fl-użu kliniku. Fit-tieni każ, meta ġustifikazzjoni xjentifika għat-tahlit mediċinali tkun mistharrġa permezz ta' esperimentazzjoni klinika, l-investigazzjoni għandha tiddetermina jekk l-effetti mistennija mit-tahlit jistgħux jidhru fl-annimali u, minn ta' l-inqas, l-importanza ta' xi reazzjonijiet ħżiena għandha tiġi mistharrġa. Jekk xi tahlit ikun jinkludi sustanza ġdida attiva, din tal-aħħar għandha tkun ġiet studjata mill-bidu nett.

A.2. L-iżvilupp ta' rezistenza

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

Fejn rilevanti, għandha ssir referenza inkroċċjata għad-*data* msemmija fil-Parti 3.

A.3. Il-farmakokinetika

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

L-għanijiet 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-konċentrazzjoni 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-annimal magħżul u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju.

Fl-ispeċi magħżula ta' annimali, studji farmakokinetiċi huma, bħala regola, neċessarji bħala komplement għall-istudji farmakodinamiċi biex jiġi sostnut it-twaqqif ta' sistemi effettivi ta' doża (il-mod u l-post fejn tingħata, id-doża, l-intervall bejn id-doži, l-għadd li jingħata, eċċ.). Studji farmakokinetiċi supplimentari jistgħu ikunu meħtieġa biex jiġu stabbiliti sistemi ta' doża skond il-fatturi ta' ċerta popolazzjoni.

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

Fil-każ ta' tahlit ġdid ta' sustanzi magħrufa li ġie investigat skond id-disposizzjonijiet ta' dawn ir-regolamenti, studji farmakokinetiċi tat-tahlita fissa mhumiex meħtieġa jekk jista' jkun iġġustifikat li l-ġhoti tas-sustanzi attivi b'tahlit fiss ma tbiddilx il-proprjetajiet farmakokinetiċi tagħhom.

Studji xierqa tal-biodisponibilità għandhom isiru biex tkun stabbilita l-bioekwivalenza:

- meta prodott mediċinali veterinarju formulat mill-ġdid jitqabbel ma' wieħed eżistenti;
- fejn meħtieġ għall-paragun ta' metodu ġdid jew mod ta' kif jingħata ma' wieħed 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-għan ta' dawn l-istudji hu li jiġu karatterizzati s-sinjali ta' intolleranza u li jiġi stabbilit margni adatt ta' sigurezza li juża l-mod(i) rakkomandat(i) ta' kif jingħata. Dan jista' jsir billi tiżdied id-doża terapewtika u/jew it-tul ta' zmien tat-trattament. Ir-rapport dwar il-provi għandu jkollu dettalji dwar l-effetti farmakoloġiċi mistennija u dwar ir-reazzjonijiet negattivi.

KAPITOLU II: HTIĠIET KLINIĊI

1. Il-prinċipji ġenerali

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

Data sperimentali għandha tkun ikkonfermata b'*data* miksuba f'kundizzjonijiet normali fil-qasam.

Kemm-il darba ma jkunx iġġustifikat, provi kliniċi għandhom isiru b'annimali kontrollati (provi kliniċi kontrollati). Ir-riżultati tal-effikaċja miksuba għandhom jiġiqabblu ma' daww 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 kemm jekk negattivi, għandhom ikunu rappurtati.

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

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

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

2. It-tweġġiq tal-provi kliniċi

It-testijiet kliniċi veterinarji għandhom isiru skond protokoll idettaljat ta' prova.

Provi kliniċi fil-post għandhom isiru skond il-prinċipji stabbiliti tal-prattiċi kliniċi tajba, hliet jekk iġġustifikat xort'oħra.

Qabel ma tibda xi prova fil-post, għandha tinkiseb u tkun dokumentata l-approvazzjoni avżata mis-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 trattati jew it-teħid ta' oġġetti tal-ikel minn annimali trattati. Kopja ta' dan l-avviż, kontroll-iffirmata u datata minn sid l-annimal, għandha tkun inkluża fid-dokumentazzjoni tal-prova.

Kemm-il darba t-test fil-post ma jkunx imwettaq *blind design*, għandhom japplikaw id-disposizzjonijiet tar-regolamenti 55, 56 u 57 ta' dawn ir-regolamenti b'analogija għat-tqegħid 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 jidhru b'mod prominenti u li ma jithassarx fuq it-tikketta.

KAPITOLU III: DETTALJI U DOKUMENTI

L-inkartament 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 dawk kliniċi

Fejn possibbli għandhom jingħataw dettalji tar-riżultati ta':

- (a) testijiet li juru azzjonijiet farmakoloġiċi;
- (b) testijiet li juru l-mekkaniżmi 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 għaddejjin it-testijiet, dawn għandhom ikunu dettaljati.

Barra minn hekk id-dettalji li ġejjin għandhom ikunu provduti fl-istudji kollha li jsiru qabel dawk 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 tingħata;
- (ċ) analiżi statistika tar-riżultati, meta rilevanti;
- (d) diskussjoni oġġettiva dwar ir-riżultati miksuba, li twassal għal konkluzjonijiet dwar l-effikaċja u s-sigurezza tal-prodott mediċinali veterinarju.

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

2. Ir-riżultati tal-provi kliniċi

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

Id-dettalji mogħtija għandhom jieħdu 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-annimali;
- (ċ) 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' annimali tal-prova, speċi, razez u varjetajiet, età, piż, sess, status fiżjoloġiku;
- (d) il-metodu tal-immanigġjar u għalf tal-annimali, li jiddikjara l-kompożizzjoni tal-għalf u n-natura u l-kwantità ta' kull addittivi fl-għalf;
- (e) l-istorja tal-każ (iddettaljata 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 skond 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 shiħ ir-riżultati bażati fuq il-kriterji ta' effikaċja u l-punti tal-ghanijiet speċifiċi fil-protokoll kliniku tal-provi, inklużi r-riżultati tal-analiżi statistika, jekk xieraq;

(m) id-dettalji kollha dwar okkorrenza mhux maħsuba, kemm jekk ikunu ħżiena kemm jekk ma jkunux, u dwar kull miżuri meħuda b'konsegwenza; ir-relazzjoni kawża/effett għandha tiġi investigata jekk ikun possibbli;

(n) l-effett tal-imġiba tal-annimali jekk xieraq;

(o) effetti fuq il-kwalità tal-oġġetti tal-ikel miksuba minn annimali trattati, partikolarment fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għall-użu bħala stimulanti għall-prestazzjoni;

(p) konkluzjoni dwar is-sigurezza u l-effikaċja f'kull każ individwali jew, gabra fil-qasor f'termini oħra ta' frekwenzi jew varjabbli, adatti fejn ikun ikkonċernat trattament massiv ieħor.

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

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

F'dak li għandu x'jaqsam ma' kull prova klinika, l-osservazzjonijiet kliniċi għandhom ikunu miġbura fil-qosor f'sinopsi tal-provi u r-riżultati tagħhom, li jindikaw b'mod partikolari:

(a) in-numru tal-kontroll u l-annimali tat-test kemm individwalment jew inkella kollettivament, b'analizi skond l-ispeċi, ir-razza jew il-varjetà, l-età u s-sess;

(b) in-numru ta' annimali rtirati qabel iż-żmien tal-provi u r-raġunijiet għal dan l-irtirar;

(ċ) fil-każ ta' annimali 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' annimal, jew

- irċevew l-istess is-sustanza attiva taħt 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-annimal, jekk meħtieġ;
- (f) iddettalji dwar annimali tat-test li jistgħu jkunu f'riskju akbar minhabba l-età tagħhom, il-mod ta' kif jitrabbew u jingħalfu, jew l-għan li għalih huma magħmula, jew annimali li l-kundizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom titlob kunsiderazzjoni speċjali;
- (g) il-valutazzjoni statistika tar-riżultati.

Fl-aħħar, l-investigatur għandu jasal għal konklużjonijiet generali 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-għalf 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' taħlit fiss, l-investigatur għandu wkoll jiġbed konklużjonijiet dwar is-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott meta pparagunat mal-għoti separat tas-sustanzi attivi involuti.

TITOLU II

HTIĠIET GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI

Bla hsara għal htiġiet speċifiċi stabbiliti mil-legislazzjoni Komunitarja għall-kontroll u l-eradikazzjoni ta' mard speċifiku infettuż tal-annimali, il-htiġiet 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 imfissra 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-prodot, 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 fl-inkartament. Prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku jitqies bħala prodott wieħed anki meta aktar minn dilwent wieħed hu meħtieġ biex il-preparazzjonijiet differenti tal-prodott finali jkunu jistgħu jiġu preparati, 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-*data* amministrattivi għandu jkun hemm kopji tad-dokument li juri li l-manifattur hu awtorizzat biex jipproduċi prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, kif imfisser fir-regolament 38 ta' dawn ir-regolamenti. 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, skond ir-regolament 14 ta' dawn ir-regolamenti.

Test propost għat-tikketta għat-tqegħid dirett fil-pakkett u fuq barra għandu jkun provdut skond it-Titolu V ta' dawn ir-regolamenti, flimkien ma' fuljett fil-pakkett fejn jehtieg li jkun hemm wiehed skond ir-regolament 51 ta' dawn ir-regolamenti. Barra minn hekk, l-applikant għandu jipprovdi kampjun jew kampjuni jew finti tal-preżentazzjoni(jiet) finali tal-prodott mediċinali veterinarju minn ta' l-inqas b'wahda mil-lingwi uffiċjali tal-Unjoni Ewropea; il-finta tista' tiġi provduta bl-iswed jew bl-abjad u b'mod elettroniku fejn ftehim prijoritarju jkun gie akkwistat minghand l-awtorità kompetenti.

Ċ. SOMMARJI DETTALJATI U KRITIĊI

Kull sommarju dettaljat u kritiku msemmi fir-regolament 12(3)(l) ta' dawn ir-regolamenti 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-inkartament 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 immunologiku. Hu għandu jagħti r-risultati dettaljati dwar it-testijiet u l-provi preżentati u r-referenzi biblijografiċi preċiżi.

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

Is-sommarji dettaljati u kritiċi għandhom ikunu ffirmati u datati, u għandha tinhomeż informazzjoni dwar il-kompetenza edukattiva, it-taħriġ u l-esperjenza professjonali tal-awtur. Ir-relazzjoni professjonali tal-awtur mal-applikant għandha tiġi dikjarata.

PARTI 2: INFORMAZZJONI KIMIKA, FARMAĊEWTIKA U BIOLOĠIKA/MIKROBIOLOĠIKA (KWALITÀ)

Il-proċeduri kollha tat-testijiet għandhom jissodisfaw il-kriterji għall-analizi u l-kontroll tal-kwalità tal-materjali tal-bidu u tal-prodott lest u għandhom ikunu

proċeduri validi. Għandhom ikunu provduti r-risultati tal-istudji ta' validità. Kull apparat speċjali u tagħmir li jista' jintuża għandu jkun deskritt f'dettall adatt, possibbilment flimkien ma' dijagramma. Il-formoli tar-reagenti tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati, jekk ikun meħtieġ, bil-metodu ta' manifattura.

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

Meta disponibbli, għandu jintuża materjal ta' referenza kimika u biologika tal-Farmakopea Ewropea. Meta preparazzjonijiet u *standards* ta' referenza oħra 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 wieħed għandu jifhem id-denominazzjoni jew deskrizzjoni ta':

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

Dawn id-dettalji għandhom ikunu supplimentati b'kull *data* 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 provduta evidenza rilevanti dwar l-apparat, fejn meħtieġ, 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-disposizzjonijiet l-oħra tar-regolament 12(3)(ċ):

- f’dak li għandu x’jaqsam ma’ sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta’ dan, fil-farmakopea ta’ wieħed mill-Istati Membri, t-titolu ewlieni tal-monografija inkwistjoni, li għandu jkun obbligatorju għas-sustanzi kollha, b’referenza għall-farmakopea konċernata,

- fil-każ ta’ sustanzi oħra, l-isem internazzjonali mhux speċjalizzat rakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Saħħa, li jista’ jkun flimkien ma’ ismijiet mhux speċjalizzati oħra jew, fin-nuqqas ta’ dan, id-denominazzjoni eżatta xjentifika; is-sustanzi li m’għandhomx isem internazzjonali mhux proprjetarju jew isem xjentifiku eżatt għandhom jiġu deskritti b’dikjarazzjoni ta’ kif u minn xhiex kienu preparati, supplimentati, meta adatt, b’kull dettalji oħra rilevanti,

- dwar materja 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, n-numru ta’ Unitajiet Internazzjonali (UI) jew unitajiet ta’ attività bioloġika, jew kull unità ta’ doża jew volum, u b’kunsiderazzjoni għall-awżiljari u għall-kostitwenti tal-eċċipjenti, il-massa jew il-volum ta’ kull wieħed minnhom, u billi jithalla spazju għad-dettalji provduti fit-taqsimha B.

Meta Unità Internazzjonali ta’ attività bioloġika tkun giet imfissra, din għandha tintuża.

L-unitajiet ta’ attività bioloġika li għalihom ma teżisti ebda *data* pubblikata għandhom ikunu espressi b’mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tal-ingredjenti, pereżempju billi jitnizzel l-effett immunoloġiku li fuqu hu bażat il-metodu biex tkun determinata d-doża.

4. Il-prodott ta’ żvilupp

Għandha tingħata spjegazzjoni dwar il-kompożizzjoni, il-komponenti u l-kontenituri, appoġġata b'*data* 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-tqeghid fis-suq skond ir-regolament 12(3) ta' dawn ir-regolamenti, għandha tkun abbozzata b'mod li tagħti deskrizzjoni adatta 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-antigen u l-proċeduri ta' purifikazzjoni) biex tkun tista' ssir valutazzjoni tal-produzzjoni mill-ġdid tal-proċedura tal-manifattura u tar-riskji ta' effetti negattivi fuq il-prodotti lesti, bħal kontaminazzjoni mikrobiologika; il-validita' ta' fażijiet prinċipali fil-proċess ta' produzzjoni għandha tkun murija u l-validita' tal-proċess ta' produzzjoni b'mod shiħ għandha tintwera bi provediment ta' riżultati ta' tliet lottijiet konsekuttivi prodotti li jużaw il-metodu deskrit,
- fil-każ ta' manifattura kontinwa, id-dettalji kollha dwar prekawzjonijiet meħuda biex tkun żgurata l-omoġeneità 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-taħlit, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha użati,
- id-dikjarazzjoni dwar l-istadji tal-manifattura li fih isir it-teħid ta' kampjuni għat-testijiet ta' kontroll ta' waqt il-produzzjoni.

Ċ. PRODUZZJONI U KONTROLL TA' MATERJALI TAL-BIDU

Għall-għanijiet ta' dan il-paragrafu b'"materjali tal-bidu" wiehed għandu jifhem il-komponenti kollha użati fil-produzzjoni ta' prodott mediċinali veterinarju immunologiku. Sustanza ta' kultivazzjoni li tikkonsisti f'diversi komponenti użati fil-produzzjoni tas-sustanza attiva għandha titqies bħala wiehed mill-materjali tal-

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' orġini mill-annimali jintużaw għal preparazzjoni ta' din is-sustanza ta' kultivazzjoni, għandhom jiġu inklużi l-ispeċi tal-annimali u t-tissue li jkun intuża.

L-inkartament għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet, l-informazzjoni dwar it-testijiet li jridu jsiru għall-kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali tal-bidu u r-risultati tal-lottijiet għall-komponenti kollha użati u għandu jkun ippreżentat skond id-disposizzjonijiet li ġejjin.

1. Materjali tal-bidu elenkati fil-Farmakopej

Il-monografiji tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabli għal materjali tal-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-htigiet tal-Farmakopea Ewropea jew tal-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri għandhom jitqiesu li huma konformi biżżejjed mar-regolament 12(3) ta' dawn ir-regolamenti. F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi analitiċi tista' tinbidel f'referenza dettaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

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

It-testijiet ta' rutina magħmula fuq kull lott ta' materjali tal-bidu jridu jkunu kif iddikjarati fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Jekk testijiet barra minn dawk imsemmija fil-farmakopei jkunu użati, għandha tinghata prova li l-materjali tal-bidu jissodisfaw il-htigiet ta' din il-farmakopea.

F'każijiet meta speċifikazzjoni jew disposizzjonijiet oħra f'monografija tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Malta jistgħu ma jkunux biżżejjed biex jiżguraw il-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet mill-applikant aktar adatti għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-

suq. L-allegata insuffiċjenza għandha tkun irrapportata l-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni.

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

Meta jintużaw materjali tal-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 tal-bidu.

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

2. Il-materjali tal-bidu mhux elenkati fil-farmakopei

2.1. Il-materjali tal-bidu b'oriġini bioloġika

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 banek stabbiliti ta' żrieragħ ta' ċelloli. Għall-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jikkonsistu f'sirumijiet, l-oriġini, is-saħha ġenerali u l-istatus immunoloġiku tal-annimali li jipproduċu għandhom ikunu indikati u għandhom jintużaw materjali identifikati ta' sors miġburin flimkien.

L-oriġini, inkluż ir-reġjun ġeografiku, u l-istorja ta' materjali tal-bidu għandhom jiġu deskritti u dokumentati. Għall-materjali tal-bidu mfaßla ġenetikament din l-informazzjoni għandha tinkludi dettalji bħal deskrizzjoni taċ-ċelluli tal-bidu jew

varjetajiet, il-kostruzzjoni tal-vettur ta' espressjoni (isem, orġini, 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 bioloġiċi tal-kostruzzjoni finali u l-ġeni espressi, numru tal-kopja u stabbiltà ġenetika.

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

Għandha tingħata informazzjoni dwar is-sustanzi kollha ta' orġini 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'*data* dwar il-validità 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 muriġa li baqgħu mhux mibdula sal-għola livell ta' propagazzjoni użata għall-produzzjoni.

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

Għandha tingħata dokumentazzjoni biex jintwera li l-materjali ta' żerriegħa, lottijiet ta' sirum u materjali oħra li joriġinaw mill-ispeċi ta' annimal rilevanti għat-trażmissjoni tat-TSE li tkun skond 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 mahruġa 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 bioloġiċi tal-materjal tal-bidu jew ta' reagenti użati fil-proċedura tal-ittestjar għandhom ikunu provduti biex l-awtorità kompetenti tkun tista' tirranga biex isiru testijiet ta' kontroll.

2.2. Il-materjali tal-bidu ta' orijini mhux bioloġika

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

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

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

1. L-inkartament għandu jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll, li jitwettqu fuq prodotti intermedjarji bl-għan li tiġi verifikata l-konsistenza tal-proċess ta' manifattura u tal-prodott finali.

2. Għal tilqim inattivat jew idditossifikat, 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. TESTIJIET TA' KONTROLL TAL-PRODOTT LEST

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

L-inkartament 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' Malta, huma użati, għandha tingħata prova li l-prodott lest għandu, jekk ittestjat skond dawn il-monografiji, jissodisfa l-htigiet ta' kwalità ta' din il-farmakopea għall-forma farmaċewtika konċernata. L-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 jintuza materjal ta' referenza kimika u bioloġika tal-Farmakopea Ewropea. Preparazzjonijiet u *standards* ta' referenza oħra huma użati, għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall.

1. Il-karatteristiċi generali tal-prodott lest

It-testijiet tal-karatteristiċi generali għandhom, meta jkun japplika, ikunu relatati 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 meħtieġ, 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 verifikati fil-prodott lest.

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

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

Test tal-limitu ta' fuq jew ta' taħt għandu jkun obligatorju f'dak li għandu x'jaqsam ma' aġenti prezervattivi. 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-rizultati mibgħuta skond 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 magħzula l-aktar sensittiva u mill-anqas bil-mod rakkomandat ta' kif tinghata li tohloq l-akbar riskju. L-għoti b'rutina tat-test ta' sigurezza tal-lott jista' ma jsirx fl-interess tat-trattament xieraq tal-annimali meta jkunu ġew prodotti għadd suffiċjenti ta' lottijiet konsekutivvi ta' produzzjoni li jkunu nstabu 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 skond in-natura tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, il-metodu u l-kundizzjonijiet tal-manifattura. Jekk jintużaw bħala rutina inqas testijiet mill-meħtieġ mill-Farmakopea Ewropea rilevanti għal kull lott, it-testijiet li jsiru għandhom ikunu kruċjali għall-konformità mal-monografija. Trid tinghata evidenza li l-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku ikun ser jissodisfa l-ħtiġiet, jekk ittestjat b'mod shih skond il-monografija.

8. L-umdità residwali

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

9. L-inattivazzjoni

Għal tilqim inattivati, għandu jsir test fuq il-prodott fil-kontenitur finali biex tiġi verifikata 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 provdut protokoll shiħ 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-tqeghid fis-suq skond ir-regolament 12(3) ta' dawn ir-regolamenti għandhom jintbagħtu skond il-htigiet li ġejjin.

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

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

Fil-każ ta' prodotti amministrati fl-għalf, għandha tingħata wkoll informazzjoni kif meħtieġ dwar l-eżistenza tajba fil-ħażna tal-prodott, fl-istadji differenti tat-tahlit, meta mhallat skond l-istruzzjonijiet rakkomandati.

Meta prodott lest ikun jeħtieġ kostituzzjoni mill-ġdid qabel ma jingħata jew jingħata mal-ilma għax-xorb, dettalji dwar id-data ta' skadenza jkunu meħtieġa għall-prodott kostitwit mill-ġdid kif rakkomandat. Għandha tintbagħat id-*data* li jsostni d-data ta' skadenza tal-ħzin proposta għall-prodott kostitwit mill-ġdid.

Data ta' stabbiltà akkwistata minn prodotti kumbinati tista' tintuża bhala *data* preliminarja għal prodotti derivati li jkollhom wieħed jew aktar mill-istess komponenti.

Id-data ta' skadenza proposta għandha tkun iġġustifikata.

L-effikaċja ta' kull sistema prezervattiva għandha tintwera.

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

H. INFORMAZZJONI OĦRA

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

PARTI 3: TESTIJET TA' SIGUREZZA

A. INTRODUZZJONI U HTIĠIET 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-annimali: dawn għandhom ikunu valutati b'konnessjoni mal-benefiċċji potenzjali tal-prodott.

Meta prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi jikkonsistu f'organizmi ħajjin, speċjalment dawk li jistgħu jitfarfru minn annimali mlaqqma, ir-riskju potenzjali għal annimali mhux imlaqqma tal-istess speċi jew ta' xi speċi oħra potenzjalment esposti għandu jkun ivvalutat.

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

Fil-każ ta' prodotti veterinarji mediċinali immunoloġiċi li fihom organizzmu 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-konċentrazzjoni massima. Jekk meħtieġ il-konċentrazzjoni tal-antigen tista' tiġi aġġustata biex tinkiseb id-doża meħtieġa. Għal tilqim inattivizzat id-doża li trid tintuża għandha tkun il-kwantità rakkomandata għal użu li jkollu l-kontenut massimu ta' antigen 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-annimal.

B. TESTIJET TAL-LABORATORJU

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

Il-prodott mediċinali veterinarju immunologiku għandu jingħata fid-doża rakkomandata u b'kull mod rakkomandat ta' kif jingħata lill-annimali ta' kull speċi u kategorija li fiha jkun maħsub biex jintuża, inklużi annimali bl-età minima li lilhom jista' jingħata. L-annimali għandhom ikunu osservati u eżaminati għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemiċi u lokali. Meta xieraq, dawn l-istudji għandhom jinkludu dettalji ta' eżaminazzjonijiet *post-mortem* makroskopiċi u mikroskopiċi tal-post tal-injezzjoni. Kriterji oġġettivi oħra għandhom ikunu registrati, bħat-temperatura tar-rectum u l-miżura ta' mġiba.

L-annimali 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 skond il-punt 3 jew jiġi ommess jekk ir-riżultati tal-istudju tad-doża eċċessiva skond il-punt 2 ma juru ebda sinjal ta' reazzjonijiet sistemiċi jew lokali.

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

Il-prodotti mediċinali veterinarji immunologiċi ħajjin biss jehtiegu ttestjar ta' doża eċċessiva.

Doża eċċessiva tal-prodott mediċinali veterinarju immunologiku għandha tingħata permezz ta' kull mod(i) rakkomandat(i) ta' kif tingħata lill-annimali tal-aktar kategoriji sensittivi tal-ispeċi magħżula, sakemm ma tkunx iġġustifikata l-għażla tal-aktar sensittiva ta' diversi modi simili. Fil-każ tal-prodotti mediċinali veterinarji immunologiċi mogħtija permezz ta' injezzjoni, id-dozi u l-mod(i) ta' kif jingħataw għandhom jingħażlu biex jitqies il-volum massimu, li jista' jingħata f'kull post wieħed għal injezzjoni waħda. L-annimali għandhom ikunu osservati u eżaminati

għall-anqas għal 14-il jum għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemiċi u lokali. Kriterji oħra għandhom ikunu rrekordjati, bħat-temperatura tar-rectum u l-miżura ta' mgħiba.

Meta xieraq, dawn l-istudji għandhom jinkludu dettalji ta' eżaminazzjonijiet *post-mortem* makroskopiċi u mikroskopiċi tal-post tal-injezzjoni jekk dan ma jkunx sar skond 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, bħala parti mill-iskema bażika tat-tilqim, studju dwar l-għoti ripetut ta' doża għandu jkun meħtieġ biex juri kull effett negattiv li jiġi kkawżat minn tali għoti. Dawn it-testijiet għandhom jitwettqu fuq l-aktar kategoriji sensittivi tal-ispeċi magħżula (bħalma huma ċerti razez, gruppi ta' età), bl-użu ta' kull mod rakkomandat ta' kif tingħata.

L-annimali għandhom ikunu osservati u eżaminati għall-anqas sa 14-il jum wara li tingħatalhom id-doża. Kriterji oġġettivi oħra għandhom ikunu registrati, bħat-temperatura tar-rectum u l-miżura ta' mgħiba.

4. L-eżaminazzjoni tal-imgħiba riproduttiva

Eżaminazzjoni tal-imgħiba riproduttiva għandha tkun ikkunsidrata meta *data* tindika li l-materjal tal-bidu li minnu l-prodott hu miksub jista' jkun fattur ta' riskju potenzjali. L-imgħiba riproduttiva tal-irġiel u ta' nisa tqal jew mhux tqal għandha tkun investigata bid-doża rakkomandata u bl-aktar mod sensittiv li bih tingħata. 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' sigurezza 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 ħażin ir-reazzjoni immuni tal-annimal imlaqqam jew il-wild tiegħu, għandhom jitwettqu testijiet adattati tal-funzjonijiet immunoloġiċi.

6. Il-htigiet speċjali għall-vaċċini ħajjin

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 tingħata d-doża l-aktar rakkomandat 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 ħafna għal xi varjetà ta' vaċċin ħaj.

6.2. It-tixrid fl-annimal imlaqqam

Ħmieġ tal-imsaren, awrina, ħalib, bajd, ħmieġ tal-ħalq, tal-immieher u ħmieġ iehor għandhom ikunu eżaminati għall-preżenza tal-organizmu kif xieraq. Barra minn hekk, jista' jkun hemm ħtieġa ta' studji dwar it-tixrid tal-varjetà tal-vaċċin fil-ġisem, waqt li tingħata attenzjoni partikolari għas-siti favoriti għar-replikazzjoni tal-organizmu. Fil-każ ta' vaċċini ħajjin għaž-żoonosi skond it-tifsira tad-Direttiva 2003/99/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill¹⁴ 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 mhux disponibbli f' 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 tingħata li l-aktar jwassal għal riverżjoni tal-virulenza. Propagazzjoni b'serje għandha ssir fuq l-annimali magħżula permezz ta' hames gruppi ta' annimali, kemm-il darba 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 adatt, għandhom isiru mill-aktar possibbli propagazzjonijiet fl-annimali magħżula.

6.4. Il-proprjetajiet bioloġiċi tal-varjetà tal-vaċċin

Testijiet oħra jistgħu jeħtieġu biex ikunu ddeterminati kemm jista' jkun preċiżament il-proprjetajiet bioloġiċi tar-razza tal-vaċċin (eż. newrotropiżmu).

¹⁴ ĠU L 325, 12.12.2003, p. 31

6.5. It-tahlit mill-ġdid jew l-assortiment ġenomiku mill-ġdid ta' varjetajiet ta' mikro-organismi

Il-probabbiltà ta' tahlit mill-ġdid jew ta' assortiment ġenomiku mill-ġdid ta' varjetajiet ta' mikro-organismi jew ta' xi varjetajiet oħra ta' mikro-orgnaizmi għandha tkun diskussa.

7. Is-sikurezza tal-utent

Din it-taqsimha għandha tinkludi diskussjoni dwar l-effetti misjuba fit-taqsimiet li ġew qabel, li għandha torbot dawn l-effetti mat-tip u l-limitu tal-espozizzjoni tal-bniedem għall-prodott bl-għan li jiġi formulati twissijiet xierqa għall-utent u għall-mizuri oħra għall-immaniġġjar tar-riskju.

8. L-studju tar-residwi

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

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

9. L-interazzjonijiet

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

Ċ. STUDIJI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ

Kemm-il darba jkun iġġustifikat, ir-riżultati tal-istudji tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati b'*data* minn studji fuq il-post, li jużaw lottijiet skond il-proċess ta' manifattura deskritt fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Kemm is-sigurezza kemm 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 ħżiena potenzjali, li l-użu tal-prodott jista' jikkawża lill-ambjent u li tidentifika kull miżura ta' prekawzjoni, 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 provduti skond 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 tingħata importanza b'mod partikolari lill-punti li ġejjin:

- l-ispeċi magħżula tal-annimali u l-mudell propost ta' użu,
- il-metodu ta' kif jingħata l-prodott, b'mod partikolari safejn x'aktarx il-prodott ikun jidhol direttament fis-sistemi ambjentali,
- il-possibbiltà tat-tneħħija tal-prodott bħala ħmieġ, is-sustanzi attivi tiegħu fl-ambjent minn annimali trattati, il-persistenza fi ħmieġ bħal dan,
- ir-rimi ta' prodotti mhux użati jew l-iskart.

Fil-każ ta' varjetajiet ta' vaċċin ħaj li jista' jkunu zoonotiċi, għandu jiġi valutat 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 jiġu mwettqa aktar investigazzjonijiet dwar l-impatt tal-prodott (ħamrija, ilma, arja, sistemi tal-ilma, organiżmi mhux magħżulin).

E. VALUTAZZJONI MEHTIEĠA GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI LI GĦANDHOM JEW LI JIKKONSISTU F'ORGANIŻMI ĠENETIKAMENT MIBDULA

Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu f'organizmi mibdula b'mod ġenetiku l-applikazzjoni għandha wkoll tkun akkumpanjata skond l-Artikolu 2 u l-Parti C tad-Direttiva 2001/18/KE.

PARTI 4: TESTIJIET TA' EFFIKAĊJA

KAPITOLU I

1. Il-prinċipji ġenerali

L-għan tal-provi deskritti f'din il-Parti hu li tidher jew li tiġi konfermata l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju immunologiku. Il-pretensjonijiet kollha tal-applikant dwar il-proprjetajiet, l-effetti u l-użu tal-prodott, għandhom ikunu kompletament imsaħħin b'riżultati ta' provi speċifiċi fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

2. Eżekuzzjoni tal-provi

Il-provi kollha ta' effikaċja għandhom isiru skond protokoll meqjus iddettaljat b'mod shiħ, li għandu jkun irrekordjat bil-miktub qabel ma tibda l-prova. It-trattament xieraq tal-annimali użati fil-provi għandu jkun sugġett għal sorveljanza veterinarja u għandu jkun ikkunsidrat b'mod shiħ waqt l-elaborazzjoni ta' kull protokoll ta' prova u matul il-perjodu tat-twettiq tal-prova.

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

Testijiet li jsiru fil-post għandhom isiru skond il-prinċipji stabbiliti tal-prattiki kliniċi tajba, hlief jekk iġġustifikat xort'ohra.

Qabel ma tibda xi prova fil-post, għandha tinkiseb u tkun dokumentata l-approvazzjoni avżata mis-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 trattati. Kopja ta' dan l-avviż, kontro-iffirmata u datata minn sid l-annimal, għandha tkun inkluża fid-dokumentazzjoni tal-prova.

Kemm-il darba t-test fil-post ma jitwettaqx *blind design*, għandhom japplikaw id-disposizzjonijiet tar-regolamenti 55, 56 u 57 b'analogija għat-tqeghid tat-tikketti tal-formulazzjonijiet maħsuba għall-użu fi provi kliniċi veterinarji fil-post. Fil-kazijiet kollha, il-kliem "għall-użu fi provi veterinarji kliniċi fil-post biss" għandhom jidhru b'mod prominenti u li ma jithassarx fuq it-tikketta.

KAPITOLU II

A. Htiġiet ġenerali

1. L-għażla tal-antigens jew tal-varjetajiet tal-vaċċini għandha tkun iġġustifikata bażata fuq *data* epizootologika.

2. Il-provi ta' effikaċja li jsiru fil-laboratorju għandhom ikunu provi kontrollati, inklużi annimali mhux ittrattati kemm-il darba dan ma jkunx iġġustifikat għal raġunijiet ta' trattament xieraq tal-annimali u l-effikaċja tista' tintwera xort'oħra.

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 preċiżi b'mod suffiċjenti biex ikunu prodotti mill-ġdid fi provi ta' kontroll, magħmula fuq talba tal-awtoritajiet kompetenti. L-investigatur għandu juri l-validita' tat-tekniki kollha involuti.

Ir-riżultati kollha miksuba, kemm jekk ikunu favur kemm jekk ma jkunux, għandhom ikunu rappurtati.

3. L-effikaċja ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tintwera għal kull kategorija ta' speċi magħżula rakkomandata ta' annimali għat-tilqim, b'kull mod rakkomandat ta' kif jingħata u bl-użu tal-iskeda proposta ta' kif jingħata. L-influwenza ta' anti-korpi akkwistati passivament jew imnissla maternalment fuq l-effikaċja ta' vaċċin għandha tkun valutata b'mod adatt, jekk xieraq. Kemm-il darba ma jkunx iġġustifikat, il-bidu u t-tul ta' żmien tal-immunità għandhom ikunu sostnuti b'*data* mill-provi.

4. L-effikaċja ta' kull wieħed mill-komponenti ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi multivalenti u mgħaqqdin għandha tintwera. Jekk il-prodott ikun

rakkomandat li jinghata f'tahlita ma', jew fl-istess hin bhal, prodott mediċinali veterinarju iehor, dan ghandu jidher li jkun kumpatibbli.

5. Kull meta prodott jifforma parti minn skema rakkomandata ta' tilqim mill-applikant, ghandu jintwera l-effett primarju jew dak li jsahhaħ jew il-kontribuzzjoni tal-prodott veterinarju immunologiku għall-effikaċja tal-iskema shiha.

6. Id-doża li trid tintuża kellha tkun il-kwantità tal-prodott li kellha tkun rakkomandata għal użu u l-lott użat għall-effikaċja għandu jittiehed mil-lott jew mil-lottijiet prodotti skond il-proċess ta' manifattura deskritt fil-Parti 2 tal-applikazzjoni.

7. Jekk ikun hemm stqarrija ta' kompatibilità ma' prodotti immunologiċi oħra fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandha tiġi investigata l-effikaċja tal-assoċjazzjoni. Għandha tiġi deskritta kull interazzjoni oħra magħrufa ma' kull prodott mediċinali veterinarju iehor. Jista' jinghata permess għal użu konkorrenti jew simultanju jekk sostnut bi studji adatti.

8. Għal prodotti mediċinali dijanjostiċi veterinarji immunologiċi 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, *data* suffiċjenti dwar it-testijiet ta' dijanjosi għandha tkun provduta biex tippermetti valutazzjoni tal-istqarrijiet relatati mal-proprjetajiet li jimmarkaw.

B. Provi tal-Laboratorju

1. Fil-prinċipju, wirja tal-effikaċja għandha ssir f'kundizzjonijiet ikkontrollati sew tal-laboratorju bi sfida wara li jinghata l-prodott mediċinali veterinarju immunologiku lill-annimal magħżul fil-kundizzjonijiet ta' użu rikkomandati. Safejn ikun possibbli, il-kundizzjonijiet li fihom issir l-isfida għandhom jimitaw il-kundizzjonijiet naturali tal-infezzjoni. Għandhom jiġu provduti dettalji dwar il-varjetà ta' mikro-organizmu ta' sfida u r-rilevanza tagħha.

Għal vaċċini haġġin, għandhom jintużaw, kemm-il darba ma jkunx iġġustifikat, lottijiet li jkun fihom konċentrazzjoni jew qawwa minima. Għal prodotti oħra,

għandhom jintużaw, kemm-il darba ma jkunx iġġustifikat, lottijiet li jkun fihom il-kontenut attiv minimu.

2. Jekk ikun possibbli, il-mekkanizmu ta' immunità (medjat miċ-ċellula/umorali, klassijiet lokali/generali ta' immunoglobulina) li jiġi mibdi wara li jiġi amministrat l-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku lill-annimali fil-mira bil-mod rakkomandat ta' amministrazzjoni għandu jkun speċifikat u dokumentat.

Ċ. Testijiet li jsiru fil-post

1. Kemm il-darba ma jkunx iġġustifikat, ir-rizultati tal-provi tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati b'*data* minn studji fuq il-post, li jużaw lottijiet skond il-proċess ta' manifattura deskritt fl-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Kemm is-sigurezza kif ukoll l-effikaċja jistgħu jiġu investigati fl-istess studju fuq il-post.

2. Meta provi fil-laboratorju ma jistgħux ikunu ta' appoġġ għall-effikaċja, il-prestazzjoni ta' provi fil-qasam tal-attività wahedhom jistgħu jkunu aċċettabbli.

PARTI 5: DETTALJI U DOKUMENTI

A. INTRODUZZJONI

L-inkartament tal-istudji dwar is-sigurezza u l-effikaċja għandu jinkludi introduzzjoni li tidentifika s-suġġett u tindika t-testijiet li saru skond il-Partijiet 3 u 4 kif ukoll sommarju, b'referenzi għall-kitbiet ippubblikati. Dan is-sommarju għandu jkollu diskussjoni oġġettiva tar-rizultati kollha miksuba u li jwasslu għal konkluzjoni dwar is-sigurezza 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 provduti 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 placebo jew ebda trattament;
- (5) fil-każ ta' annimali trattati u fejn xieraq, fejn dawn jirċievu l-prodott ta' test jew prodott ieħor awtorizzat fil-Komunità
- (6) l-osservazzjonijiet ġenerali u individwali kollha u r-riżultati miksuba (b'medji u devjazzjonijiet *standard*), kemm jekk ikunu favorevoli kemm jekk ma jkunux. Id-*data* għandha tkun deskritta biżżejjed f'dettall biex tippermetti li r-riżultati jkunu valutati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur. Id-*data* mhux ipproċessata għandha tkun ippreżentata 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 rtirati 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-*data*;
- (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 konkluzjonijiet dwar is-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott.

Ċ. STUDI FIL-KAMP TAL-ATTIVITÀ

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

- (1) is-sommarju;
- (2) l-isem, l-indirizz, il-funzjoni u l-kwalifiki tal-investigatur responsabbli;
- (3) il-post u data ta' meta tingħata, il-kodiċi ta' identità li tista' tkun konnessa mal-isem u l-indirizz ta' sid l-annimal(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-annimali, it-tul fiż-żmien tal-osservazzjoni, ir-reazzjoni seroloġika u investigazzjonijiet oħra magħmula fuq l-annimali wara li tingħatalhom id-doża;
- (5) fil-każ ta' annimali ta' kontroll, jekk irċevewx placebo jew ebda trattament;
- (6) l-identifikazzjoni tal-annimali trattati u ta' kontroll (kollettiv jew individwali, kif xieraq), bħal speċi, razza 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-data individwali għandha tkun indikata meta jkunu saru testijiet u kejl fuq individwi;
- (9) l-osservazzjonijiet u r-riżultati kollha tal-istudji, kemm jekk ikunu favorevoli kemm jekk ma jkunux, b'dikjarazzjoni shiħa tal-osservazzjonijiet u r-riżultati ta' testijiet oġġettivi tal-attività meħtieġa għall-valutazzjoni tal-prodott; it-tekniki użati jridu jkunu speċifikati u spjegati is-sinifikat ta' kull varjazzjoni fir-riżultati;
- (10) l-effetti fuq l-imġiba tal-annimali;
- (11) in-numru ta' annimali rtirati mill-provi qabel il-ħin 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-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott.

PARTI 6: REFERENZI BIBLIJOGRAFIĊI

Ir-referenzi biblijografiċi msemmija fis-sommarju msemmi fil-Parti 1 għandhom ikunu elenkati fid-dettall u għandhom ikunu provduti kopji.

TITOLU III

HTIĠIET GHALL-APPLIKAZZJONIJIET TA' AWTORIZZAZZJONI SPECIFIKA GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

1. Il-prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi

L-applikazzjonijiet ibbażati fuq ir-regolament 13 ta' dawn ir-regolamenti (prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi) għandu jkollhom id-*data* msemmija fil-Partijiet 1 u 2 tat-Titolu I ta' din l-Iskeda flimkien ma' valutazzjoni tar-riskju u d-*data* 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-*data* li turi l-bio-ekwivalenza mar-referenza tal-prodott mediċinali. Jekk il-prodott mediċinali veterinarju ta' referenza hu prodott mediċinali bioloġiku, għandhom jiġu sodisfatti il-htigiet tad-dokumentazzjoni fit-Taqsima 2 għal prodotti mediċinali veterinarji bioloġiċi simili.

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

- il-bażijiet għal dikjarazzjoni ta' similarità essenzjali;
- il-ġabra fil-qosor ta' impuritajiet preżenti f'lottijiet 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' bio-ekwivalenza jew il-ġustifikazzjoni għala l-istudji ma sarux b'referenza għal linji gwida stabbiliti;

- jekk ikun japplika, *data* supplimentari biex tintwera evidenza dwar il-proprjetajiet ta' sigurezza u effiċjenza ta' minerali, esterji jew derivattivi differenti ta' sustanza attiva awtorizzata għandha tiġi provduta mill-applikant; din id-*data* għandha tinkludi evidenza li ma teżisti ebda bidla fil-proprjetajiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi tal-kostitwent terapewtiku u/jew fit-tossiċità, li tista' tinfluwenza l-profil ta' sigurezza/effikaċja;

Kull dikjarazzjoni fil-ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodotti mhux magħrufa minn jew mifhuma mill-proprjetajiet tal-prodott mediċinali u/jew il-grupp terapewtiku tiegħu għandha tiġi diskussa fir-revizjonijiet/ġabriet fil-qosor mhux kliniċi jew kliniċi u sostnuti mill-kitba pubblikata u/jew studji supplimentari.

Għal prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi maħsuba biex jingħataw b'modi intramuskulari, taħt il-ġilda jew transdermali, għandha tingħata d-*data* 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-annimal magħżul fil-post ta' fejn jingħataw, li tista' tkun sostnuta bi studji adatti dwar it-tolleranza tal-annimali magħżula.

2. Prodotti mediċinali veterinarji bioloġiċi simili

Skond ir-regolament 13(4) ta' dawn ir-regolamenti, fejn prodott mediku veterinarju bioloġiku li hu simili għal prodott mediċinali veterinarju bioloġiku ta' referenza ma jissodisfax il-kundizzjonijiet fit-tifsira ta' prodott mediċinali ġeneriku, l-informazzjoni li għandha tingħata ma għandhiex tkun limitata għall-Partijiet 1 u 2 (id-*data* farmaċewtika, kimika u bioloġika), supplimentata b'*data* dwar il-bioekwivalenza u l-biodisponibilità. F'każijiet bħal dawn, id-*data* supplimentari għandha tkun provduta, b'mod partikolari dwar is-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott.

- It-tip u l-ammont ta' *data* supplimentari (jiġifieri studji tossikoloġiċi u ta' sigurezza oħra u studji kliniċi adatti) għandhom jiġu determinati abbażi ta' każ b'każ skond il-linji gwida xjentifiċi rilevanti.

- Minhabba d-diversità tal-prodotti mediċinali veterinarji bioloġiċi, l-awtorità kompetenti għandha tiddetermina l-istudji neċessarji previsti fil-Partijiet 3 u 4, billi tikkunsidra l-karatteristiċi speċifiċi ta' kull prodott mediċinali veterinarju bioloġiku 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 konċernat. Jekk il-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku ta' referenza għandu iktar minn indikazzjoni waħda, l-effiċjenza u s-sigurezza tal-prodott mediċinali veterinarju bioloġiku dikjarat li hu simili għandhom jiġu ġustifikati 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 fir-regolament 13A(1), b'effikaċja rikonoxxuta u livell aċċettabbli ta' sigurezza, għandhom japplikaw ir-regoli speċifiċi li ġejjin.

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

Għall-Partijiet 3 u 4, il-bijografija xjentifika dettaljata għandha tindirizza l-aspetti kollha tas-sigurezza 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-ħin 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 pubblikata);
- (d) il-koerenza ta' valutazzjonijiet xjentifiċi.

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

3.2 Id-dokumentazzjoni preżentata mill-applikant għandha tkopri l-aspetti kollha tal-valutazzjoni tas-sigurezza 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 kunsidrati l-istudji li saru qabel u wara u l-kitbiet xjentifiċi pubblikati li jikkonċernaw l-esperjenza b'forma ta' studji epidemjoloġiċi u b'mod partikolari ta' studji epidemjoloġiċi komparattivi. Id-dokumentazzjoni kollha, kemm dik favorevoli kemm dik li mhix, għandha tkun mibgħuta. F'dak li għandu x'jaqsam mad-disposizzjonijiet dwar użu veterinarju stabbilit sew huwa b'mod partikolari neċessarju li jiġi kjarifikat li, referenza bijografika għal sorsi oħra ta' evidenza (studji wara t-tqegħid fis-suq, studji epidemjoloġiċi, eċċ.), u mhux biss *data* relatata għal testijiet u provi, jistgħu iservu bħala prova valida ta' sigurtà u effiċjenza ta' prodott meta applikazzjoni tispjega u tiġġustifika l-użu ta' dawn is-sorsi ta' informazzjoni b'mod sodisfaċenti.

3.3 Attenzjoni partikolari għandha tingħata lil kull informazzjoni nieqsa u għandha tingħata ġustifikazzjoni għaliex wirja ta' livell aċċettabbli ta' sigurezza u/jew effiċjenza tista' tiġi sostnuta għalkemm xi studji għadhom nieqsa.

3.4 Is-sommarji dettaljati u kritiċi rigward is-sigurezza u l-effikaċja għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kull *data* sottomessa li tikkonċerna prodott differenti mill-prodott intenzjonat għat-tqegħid fis-suq. Għandu jsir ġudizzju dwar jekk il-prodott studjat jistax jiġi kunsidrat jew le bħala simili għall-prodott, li għalih tkun saret applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq minkejja d-differenzi eżistenti.

3.5 L-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ma' prodotti oħra li għandhom l-istess kostitwenti hija ta' importanza partikolari u l-applikanti għandhom jagħmlu enfasi speċjali fuq din il-kwistjoni.

4. Il-prodotti mediċinali veterinarji kumbinati

Għall-applikazzjonijiet ibbażati fuq ir-regolament 13B ta' dawn ir-regolamenti, għandu jiġi provdut l-inkartament li jkollu l-Partijiet 1, 2, 3 u 4 għall-prodott mediċinali veterinarju ta' taħlit. M'għandux ikun meħtieġ li jiġu provduti studji dwar is-sigurezza u l-effikaċja ta' kull sustanza attiva. Madankollu għandu jkun possibbli li tiġi inkluża informazzjoni dwar sustanzi individwali fl-applikazzjoni għal taħlit fiss. Il-preżentazzjoni ta' *data* 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' taħlit fiss, tista' titqies bħala ġustifikazzjoni adatta għall-ommissjoni ta' *data* dwar il-prodott ta' taħlit, ibbażata fuq raġunijiet ta' trattament xieraq tal-annimali u ta' ttestjar mhux meħtieġ fuq l-annimali, kemm-il darba ma jkunx hemm suspett ta' interazzjoni li twassal għal tossiċità miżjuda. Meta jkun japplika, għandhom jiġu provduti l-informazzjoni li jkollha x'taqsam mas-siti ta' manifattura u l-valutazzjoni tas-sigurezza tal-aġenti aċċidentali.

5. L-applikazzjonijiet b'għotja ta' kunsens

L-applikazzjonijiet ibbażati fuq ir-regolament 13C ta' dawn ir-regolamenti għandu jkollhom id-*data* deskritta fil-Parti 1 tat-Titolu 1 ta' din l-Iskeda, bil-kundizzjoni li d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tal-prodott mediċinali veterinarju originali jagħti lill-applikant il-kunsens tiegħu biex jirreferi għal kontenut tal-Partijiet 2, 3 u 4 tal-inkartament ta' dak il-prodott. F'dan il-każ, ma jkunx hemm bżonn li jiġu preżentati sommarji dettaljati u kritiċi dwar il-kwalità, is-sigurezza u l-effikaċja.

6. Id-dokumentazzjoni għal applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali

Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq soġġetta għal ċerti obbligi speċifiċi li jobbligaw lill-applikant li jintroduċi proċeduri speċifiċi, b'mod partikolari li jkollhom x'jaqsmu mas-sigurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju tista' tingħata, meta, kif previst fir-regolament 26(2) ta' dawn ir-regolamenti, l-applikant jista' juri li huwa kapaċi jipprovdi *data* komprensiva dwar l-effikaċja u s-sigurezza f'kundizzjonijiet normali ta' użu.

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

7. l-Applikazzjonijiet varji għall-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq

Applikazzjonijiet varji għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huma applikazzjonijiet fejn il-Parti(jiet) 3 u/jew 4 tal-inkartament tikkonsisti/jikkonsistu minn studji dwar is-sigurezza u l-effikaċja li saru kemm mill-applikant kif ukoll bħala referenzi biblijografiċi. Il-parti(jiet) l-oħra kollha hija/huma skond l-istruttura deskritta fil-Parti I tat-Titolu I ta' din l-Iskeda. L-awtorità kompetenti għandha taċċetta l-format propost ippreżentat mill-applikant abbażi ta' każ b'każ.

TITOLU IV

HTIGIET GħALL-APPLIKAZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ TA' PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI PARTIKOLARI

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

1. PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI IMMUNOLOGICI

A. L-INKARTAMENT TA' REFERENZA DWAR L-ANTIGEN TAL-VAČČINI

Għal prodotti mediċinali veterinarji immunologiċi partikolari u b'deroga mid-disposizzjonijiet tat-Titolu II, il-Parti 2 it-Taqsimha C dwar is-sustanzi attivi, qed jiġi introdott il-kunċett tal-inkartament ta' Referenza dwar l-Antigen tal-Vaččini.

Għal fini tal-Iskeda, l-inkartament ta' Referenza dwar l-Antigenu tal-Vaččini għandu jfisser parti awtonoma tal-inkartament 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 wahda jew iktar monovalenti u/jew

ikkumbinati preżentati mill-istess applikant jew titolari ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.

Linji gwida xjentifiċi għas-sottomissjoni u l-valutazzjoni tal-inkartament ta' referenza dwar l-antigen tal-vaċċini għandu jkun adottat mill-Aġenzija. Il-proċedura għas-sottomissjoni u l-valutazzjoni tal-inkartament ta' referenza dwar l-antigen tal-vaċċini għandhom isegwu l-linji gwida pubblikati mill-Kummissjoni fir-regoli għall-prodotti mediċinali fl-Unjoni Ewropea, Volume 6B, Avviż lill-Applikanti.

B. L-INKARTAMENT DAWR IL-VARJETAJIET TA' DIVERSI MIKRO-ORGANIŻMI

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

L-inkartament dwar il-varjetajiet diversi ta' mikro-organismi jfisser inkartament wiehed li jkollu d-*data* rilevanti għal valutazzjoni unika u sħiħa tad-diversi għażliet ta' varjetajiet/kumbinazzjonijiet ta' varjetajiet ta' mikro-organismi, li tippermetti l-awtorizzazzjoni ta' vaċċini kontra *viruses* varjabbli b'mod antigeniku.

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

2. PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI OMEOPATIĊI

Din it-taqsima tistabbilixxi disposizzjonijiet speċifiċi dwar l-applikazzjoni tat-Titolu I il-Partijiet 2 u 3 għal prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi kif imfisser fir-regolament 2(8) ta' dawn ir-regolamenti.

Parti 2

Id-disposizzjonijiet tal-Parti 2 għandhom japplikaw għal dokumenti preżentati skond ir-regolament 18 ta' dawn ir-regolamenti fir-registrazzjoni simplifikata ta' prodotti mediċinali omeopatiċi msemmija fir-regolament 17(1) ta' dawn ir-regolamenti kif ukoll għal dokumenti għall-awtorizzazzjoni ta' prodotti mediċinali omeopatiċi ohra msemmija fir-regolament 19(1) ta' dawn ir-regolamenti bl-emendi li ġejjin.

a) It-terminoloġija

L-isem bil-Latin tal-*istock* omeopatiku deskritt fl-inkartament ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jkun skond it-titolu bil-Latin tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tiegħu, skond farmakopea uffiċjali ta' Malta. Meta jkun rilevanti l-isem(ijiet) tradizzjonali użati f'kull Stat Membru għandhom jiġu provduti.

b) Il-kontroll ta' materjali tal-bidu

Id-dettalji u d-dokumenti dwar il-materjali tal-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 supplimentati b'*data* supplimentari dwar l-*istock* omeopatiku.

Il-htigiet ta' kwalità generali għandhom japplikaw għall-materjali kollha tal-bidu u mhux ipproċessati kif ukoll għal passi intermedjarji tal-proċess ta' manifattura sad-dilwit finali li għandu jkun inkorporat fil-prodott mediċinali omeopatiku 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 tal-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 skond il-metodi omeopatiċi ta' manifattura stabbiliti fil-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tagħha, f'farmakopea uffiċjali ta' Malta.

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

Il-ħtigiet 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 mhux possibbli, pereżempju minhabba d-dilwit tagħhom fil-prodott mediċinali lest il-kwalità għandha tintwera permezz ta' validità` kompleta tal-proċess ta' manifattura u ta' dilwit.

d) It-testijiet ta' stabbiltà

Għandha tintwera l-istabbiltà tal-prodott mediċinali lest. *Data* ta' stabbiltà mill-*istocks* omeopatiċi hi ġeneralment trasferibbli għal dilwit/potentizzazzjonijiet miksuba minnhom. Jekk ebda identifikazzjoni jew doża tas-sustanza attiva ma hi possibbli minhabba l-grad ta' dilwit, *data* ta' stabbiltà tal-forma farmaċewtika tista' tiġi kunsidrata.

Parti 3

Id-disposizzjonijiet tal-Parti 3 għandhom japplikaw għar-registrazzjoni simplifikata tal-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi msemmija fir-regolament 17(1) ta' dawn ir-regolamenti bid-dettalji li ġejjin, bla ħsara għad-disposizzjonijiet tar-Regolament (KEE) Nru 2377/90 għas-sustanzi inkluż fl-*istocks* omeopatiċi intenzjonati biex jingħataw fuq speċijiet ta' annimali li jipproduċu l-ikel.

Kull informazzjoni nieqsa għandha tiġi ġustifikata, pereżempju għandha tingħata ġustifikazzjoni għaliex turija ta' livell aċċettabbli ta' sigurezza tista' tiġi sostnuta għalkemm ċerti studji għadhom neqsin.”.