REGOLAMENT DELEGAT TAL-KUMMISSJONI (UE) 2021/805

tat-8 ta' Marzu 2021

li jemenda l-Anness II tar-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidrat it-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-11 ta' Diċembru 2018 dwar prodotti mediċinali veterinarji u li jħassar id-Direttiva 2001/82/KE ([1]), u b'mod partikolari l-Artikolu 146(2) tiegħu,

Billi:

(1) Huwa xieraq li jiġu aġġornati b'mod sostanzjali r-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness II tar-Regolament (UE) 2019/6, li inkorpora r-rekwiżiti tad-dossier stabbiliti fl-Anness I tad-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([2]), peress li dak ir-Regolament ma aġġornax dawk ir-rekwiżiti tad-dossier hekk kif tħassret dik id-Direttiva. Ir-rekwiżiti tad-dossier stabbiliti fl-Anness I tad-Direttiva 2001/82/KE kienu ġew aġġornati l-aħħar fl-2009. Għalhekk, jenħtieġ li l-Anness II jiġi emendat biex iqis il-progress u l-iżviluppi xjentifiċi mill-2009 'l hawn, inkluża l-gwida internazzjonali mill-Kooperazzjoni Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni ta' Rekwiżiti Tekniċi għar-Reġistrazzjoni ta' Prodotti Mediċinali Veterinarji (VICH), l-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) u l-istandards tal-Organizzazzjoni għall-kooperazzjoni u l-iżvilupp ekonomiċi (OECD).

(2) Huwa xieraq ukoll li jiġu stabbiliti rekwiżiti għall-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi u l-prodotti mediċinali veterinarji għal terapija ġdida introdotti bħala kategoriji ġodda ta' prodotti mediċinali veterinarji mir-Regolament (UE) 2019/6. Għal dawk il-prodotti, jenħtieġ li jiġu definiti rekwiżiti tekniċi speċifiċi li għandhom jiġu ppreżentati meta ssir applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

(3) Filwaqt li rrikonoxxa r-reżistenza għall-antimikrobiċi għall-prodotti mediċinali bħala problema tas-saħħa li qed tikber fl-Unjoni u madwar id-dinja, ir-Regolament (UE) 2019/6 introduċa dispożizzjonijiet legali speċifiċi li għandhom l-għan li jillimitaw ir-riskju li tiġi żviluppata reżistenza għall-antimikrobiċi għall-prodotti mediċinali. Għalhekk huwa xieraq li jiġu introdotti rekwiżiti tekniċi speċifiċi għall-prodotti mediċinali veterinarji antimikrobiċi.

(4) Dan ir-Regolament jenħtieġ li japplika mit-28 ta' Jannar 2022 f'konformità mal-Artikolu 153(3) tar-Regolament (UE) 2019/6.

(5) Għaldaqstant, jenħtieġ li r-Regolament (UE) 2019/6 jiġi emendat skont dan,

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

Artikolu 1

L-Anness II tar-Regolament (UE) 2019/6 huwa sostitwit bit-test fl-Anness ta' dan ir-Regolament.

Artikolu 2

Dan ir-Regolament għandu jidħol fis-seħħ fl-għoxrin jum wara dak tal-pubblikazzjoni tiegħu f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Għandu japplika mit-28 ta' Jannar 2022.

([1]) ĠU L 4, 7.1.2019, p. 43.

([2]) Id-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 1).

Dan ir-Regolament għandu jorbot fl-intier tiegħu u japplika direttament fl-Istati Membri kollha.

Magħmul fi Brussell, it-8 ta' Marzu 2021.

Għall-Kummissjoni
Il-President
Ursula VON DER LEYEN

ANNESS

"ANNESS II

REKWIŻITI MSEMMIJA FL-ARTIKOLU 8(1), IL-PUNT (B)

Werrej

TAQSIMA I PRINĊIPJI ĠENERALI U REKWIŻITI 11

I.1. **Prinċipji ġenerali** 11

I.2. **Rekwiżiti tal-kompożizzjoni tal-fajl** 11

I.2.1. **Parti 1: Sommarju tal-fajl** 11

I.2.2. **Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika)** 12

I.2.3. **Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)** 13

I.2.4. **Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))** 13

I.2.5. **Rekwiżiti dettaljati għal tipi differenti ta' prodotti mediċinali veterinarji jew fajls tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq** 14

TAQSIMA II REKWIŻITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI GĦAJR PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI BIJOLOĠIĊI 14

II.1. **Parti 1: Sommarju tal-fajl** 14

II.2. **Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika)** 14

II.2 A. **Deskrizzjoni tal-prodott** 14

II.2A1. **Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva** 14

II.2A2. **Żvilupp tal-prodott** 16

II.2B. **Deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura** 16

II.2C. **Produzzjoni u kontroll tal-materjal tal-bidu** 16

II.2C1. **Sustanza(i) attiva(i)** 17

II.2C1.1. **Sustanzi attivi elenkati fil-farmakopej** 18

II.2C1.2. **Sustanzi attivi mhux elenkati f'farmakopea** 18

II. 2C1.3. **Karatteristiċi fiżikokimiċi li jistgħu jaffettwaw il-bijodisponibbiltà** 18

II.2C2. **Eċċipjenti** 19

II.2C3. **Imballaġġ (kontenituri u sistemi ta' għeluq)** 19

II. 2C3.1. **Sustanza attiva** 19

II. 2C3.2. **Prodott lest** 19

II.2C4. **Sustanzi ta' oriġini bijoloġika** 20

II.2D. **Testijiet ta' kontroll imwettqa fuq prodotti intermedji iżolati matul il-proċess tal-manifattura** 20

II.2E. **Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest** 20

II.2E1. **Karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest** 21

II. 2E2. **Identifikazzjoni u assaġġ tas-sustanza(i) attiva(i)** 21

II. 2E3. **Identifikazzjoni u assaġġ tal-komponenti tal-eċċipjenti** 21

II. 2E4. **Kontrolli mikrobijoloġiċi** 21

II. 2E5. **Konsistenza minn lott għall-ieħor** 21

II. 2E6. **Kontrolli oħra** 22

II.2F. **Test tal-istabbiltà** 22
II.2F1. **Sustanza(i) attiva(i)** 22
II.2F2. **Prodott lest** 22
II.2G. **Informazzjoni oħra** 23
II.3 **Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)** 23
II.3 A. **Testijiet dwar is-sigurtà** 23
II.3A1. **Identifikazzjoni preċiża tal-prodott u tas-sustanza(i) attiva(i) tiegħu** 24
II.3A2. **Farmakoloġija** 24
II.3A 2.1 **Farmakodinamika** 24
II.3A 2.2 **Farmakokinetika** 25
II.3A3. **Tossikoloġija** 25
II.3A4. **Rekwiżiti oħrajn** 26
II.3A.4.1 **Studji speċjali** 26
II.3A.4.2. **Osservazzjonijiet fil-bnedmin** 26
II.3 A. 4.3. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fil-bnedmin** 27
II.3A5. **Sigurtà tal-utent** 27
II.3A6. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali** 27
II.3B. **Testijiet tar-residwi** 28
II.3B1. **Identifikazzjoni tal-prodott** 28
II.3B2. **Tnaqqis tar-residwi (metaboliżmu u kinetika tar-residwi)** 28
II.3B3. **Metodu analitiku tar-residwi** 29
II.4. **Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))** 29
II.4 A. **Studji prekliniċi** 29
II.4A1. **Farmakoloġija** 29
II.4 A.1.1. **Farmakodinamika** 29
II.4 A.1.2. **Farmakokinetika** 29
II.4A2. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fl-annimali** 30
II.4A3. **Determinazzjoni u konferma tad-doża** 30
II.4A4. **Tolleranza fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira** 30
II.4B. **Prova(i) klinika(ċi)** 31
II.4B1. **Prinċipji ġenerali** 31
II.4B2. **Dokumentazzjoni** 31
II.4B2.1. **Riżultati tal-istudji prekliniċi** 31
II.4B2.2. **Riżultati tal-provi kliniċi** 32

TAQSIMA III REKWIŻITI GĦALL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI BIJOLOĠIĊI 32

TAQSIMA IIIa REKWIŻITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI BIJOLOĠIĊI GĦAJR PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI 33

IIIa.1. **Parti 1: Sommarju tal-fajl** 33

IIIa.2. **Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika)** 33

IIIa.2 A. **Deskrizzjoni tal-prodott** 33

IIIa.2A1. **Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva** 33

IIIa.2A2. **Żvilupp tal-prodott** 34

IIIa.2A3. **Karatterizzazzjoni** 34

IIIa.2A3.1. **Elučidazzjoni tal-istruttura u karatteristiċi oħra** 34

IIIa.2A3.2. **Impuritajiet** 35

IIIa.2B. **Deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura** 35

IIIa.2C. **Produzzjoni u kontroll tal-materjali tal-bidu** 35

IIIa.2C1. **Materjali tal-bidu elenkati fil-farmakopej** 36

IIIa.2C2. **Materjali tal-bidu mhux elenkati f'farmakopea** 36

IIIa.2C2.1. **Materjali tal-bidu ta' oriġini bijoloġika** 36

IIIa.2C2.2. **Materjali tal-bidu ta' oriġini mhux bijoloġika** 37

IIIa.2D. **Testijiet ta' kontroll matul il-proċess tal-manifattura** 37

IIIa.2E. **Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest** 38

IIIa.2E1 **Speċifikazzjoni tal-Prodott lest** 38

IIIa.2E2 **Deskrizzjonijiet tal-metodu u validazzjoni tat-testijiet tar-rilaxx** 38

IIIa.2E3. **Standards jew materjali ta' referenza** 39

IIIa.2F. **Konsistenza minn lott għall-ieħor** 39

IIIa.2F1. **Sustanza attiva** 39

IIIa.2F2. **Prodott lest** 39

IIIa.2G. **Testijiet tal-istabbiltà** 39

IIIa.2H. **Informazzjoni oħra** 40

IIIa.3. **Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)** 40

IIIa.3A. **Testijiet dwar is-sigurtà** 41

IIIa.3A1. **Identifikazzjoni preċiża tal-prodott u tas-sustanza(i) attiva(i) tiegħu:** 41

IIIa.3A2. **Farmakoloġija** 41

IIIa.3A2.1. **Farmakodinamika** 42

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetika** 42

IIIa.3A3. **Tossikoloġija** 42

IIIa.3A3.1. **Tossiċità b'doża waħda** 42

IIIa.3A3.2. **Tossiċità b'doża ripetuta** 42

IIIa.3A3.3. **Tolleranza fl-ispeċi fil-mira** 43

IIIa.3A3.4. **Tossiċità riproduttiva li tinkludi t-tossiċità tal-iżvilupp** 43

IIIa.3A3.5. **Ġenotossiċità** 43

IIIa.3A3.6. **Karċinoġeniċità** 43

IIIa.3A**3.7. Eċċezzjonijiet** 43

IIIa.3A4. **Rekwiżiti oħrajn** 44

IIIa.3A4.1. **Studji speċjali** 44

IIIa.3A4.2. **Osservazzjonijiet fil-bnedmin** 44

IIIa.3A4.3. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fil-bnedmin** 44

IIIa.3A5. **Sigurtà tal-utent** 45

IIIa.3A6. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali** 45

IIIa.3A6.1. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali ta' prodotti mediċinali veterinarji li ma fihomx jew li ma jikkonsistux minn organiżmi ġenetikament modifikati** 45

IIIa.3A6.2. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati** 45

IIIa.3B. **Testijiet tar-residwi** 46

IIIa.3B1. **Identifikazzjoni tal-prodott** 46

IIIa.3B2. **Tnaqqis tar-residwi** 46

IIIa.3B3. **Metodu analitiku tar-residwi** 46

IIIa.4. **Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))** 47

IIIa.4 A. **Studji prekliniċi** 47

IIIa.4A1. **Farmakoloġija** 47

IIIa.4A1.1. **Farmakodinamika** 47

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetika** 47

IIIa.4A2. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fl-annimali** 48

IIIa.4A3. **Determinazzjoni u konferma tad-doża** 48

IIIa.4A4. **Tolleranza fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira** 48

IIIa.4B. **Provi kliniċi** 48

IIIa.4B1. **Prinċipji ġenerali** 48

IIIa.4B2. **Dokumentazzjoni** 49

IIIa.4B2.1. **Riżultati tal-istudji prekliniċi** 49

IIIa.4B2.2. **Riżultati tal-provi kliniċi** 49

TAQSIMA IIIb REKWIŻITI GĦALL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI 50

IIIb.1. **Parti 1: Sommarju tal-fajl** 50

IIIb.2. **Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika u mikrobijoloġika)** 50

IIIb.2.A. **Deskrizzjoni tal-prodott** 50

IIIb.2A1. **Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva** 50

IIIb.2A2. **Żvilupp tal-prodott** 51

IIIb.2B. **Deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura** 52

IIIb.2C. **Produzzjoni u kontroll tal-materjali tal-bidu** 52

IIIb.2C1. **Materjali tal-bidu elenkati fil-farmakopej** 53

IIIb.2C2. **Materjali tal-bidu mhux elenkati f'farmakopea** 53

IIIb.2C2.1. **Materjali tal-bidu ta' oriġini bijoloġika** 53

IIIb.2C2.2. **Materjali tal-bidu ta' oriġini mhux bijoloġika** 54

IIIb.2D. **Testijiet ta' kontroll matul il-proċess tal-manifattura** 54

IIIb.2E. **Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest** 55

IIIb.2F. **Konsistenza minn lott għall-ieħor** 56

IIIb.2G. **Testijiet tal-istabbiltà** 56

IIIb.2H. **Informazzjoni oħra** 57

IIIb.3. **Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)** 57

IIIb.3A. **Rekwiżiti ġenerali** 57

IIIb.3B. **Studji prekliniċi** 58

IIIb.3C. **Provi kliniċi** 60

IIIb.3D. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali** 60

IIIb.3E. **Valutazzjoni meħtieġa għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati** 61

IIIb.3F. **Testijiet tar-residwi li għandhom jiġu inklużi fl-istudji prekliniċi** 61

IIIb.4. **Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))** 61

IIIb.4A. **Rekwiżiti ġenerali** 61

IIIb.4B. **Studji prekliniċi** 62

IIIb.4C. **Provi kliniċi** 63

TAQSIMA IV REKWIŻITI GĦAL APPLIKAZZJONIJIET GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ SPEĊIFIĊI 64

IV.1. **Applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi** 64

IV.2. **Applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji ibridi** 65

IV.3. **Applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji kkombinati** 66

IV.4. **Applikazzjonijiet ibbażati fuq kunsens infurmat** 66

IV.5. **Applikazzjonijiet ibbażati fuq data bibljografika** 66

IV.6. **Applikazzjonijiet għal swieq limitati** 68

IV.7. **Applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali** 68

TAQSIMA V REKWIŻITI GĦALL-APPLIKAZZJONIJIET GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI PARTIKOLARI 68

V.1. **Prodotti mediċinali veterinarji għal terapiji ġodda** 68

V.1.1 **Rekwiżiti ġenerali** 68

V.1.2. **Rekwiżiti tal-kwalità** 69

V.1.3. **Rekwiżiti ta' sigurtà** 70

V.1.4. **Rekwiżiti tal-effikaċja** 70

V.1.5. **Rekwiżiti speċifiċi ta' data għal tipi partikolari ta' prodotti għal terapija ġdida** 70

V.1.5.1. **Prinċipji** 70

V.1.5.2. **Prodotti mediċinali veterinarji għal terapija tal-ġeni** 70

V.1.5.3. **Prodotti mediċinali veterinarji għal mediċina riġenerattiva, inġinerija tat-tessuti u terapija taċ-ċelloli** 71

V.1.5.4. **Prodott mediċinali veterinarju ddisinjat speċifikament għall-fagoterapija** 72

V.1.5.5. **Prodott mediċinali veterinarju maħruġ min-nanoteknoloġiji** 72

V.1.5.6. **Prodotti ta' terapija bl-RNA antisens jew ta' terapija ta' interferenza tal-RNA** 73

V.2. **Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin** 74

V.3. **Fajl b'aktar minn razza waħda** 75

V.4. **Teknoloġija ta' pjattaforma vaċċinali** 75

V.5. **Prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi awtorizzati** 76

TAQSIMA I

PRINĊIPJI ĠENERALI U REKWIŻITI

I.1. **Prinċipji ġenerali**

I.1.1. Id-dokumentazzjoni li takkumpanja applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikoli 8, u minn 18 sa 25 għandha tiġi ppreżentata skont ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness u għandha tqis id-dokumenti ta' gwida ppubblikati mill-Kummissjoni u r-rekwiżiti għall-format elettroniku ppubblikati mill-Aġenzija.

I.1.2. Meta jkunu qed jiġbru l-fajl għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, l-applikanti għandhom iqisu wkoll l-għarfien mediċinali veterinarju l-aktar aġġornat u l-linji gwida xjentifiċi relatati mal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali veterinarji ppubblikati mill-Aġenzija.

I.1.3. Għall-prodotti mediċinali veterinarji, il-monografiji rilevanti kollha tal-Farmakopea Ewropea, inklużi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali, huma applikabbli għall-partijiet xierqa tal-fajl.

I.1.4. Il-proċessi tal-manifattura għas-sustanza(i) attiva(i) u għall-prodott lest għandhom jikkonformaw mal-Prassi Tajba ta' Manifattura (PTM).

I.1.5. L-informazzjoni kollha li tkun rilevanti għall-evalwazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat għandha tiġi inkluża fl-applikazzjoni, kemm jekk tkun favorevoli kif ukoll jekk ma tkunx favorevoli għall-prodott. B'mod partikolari, għandhom jingħataw id-dettalji rilevanti kollha relatati ma' kwalunkwe studju jew prova mhux kompluti jew abbandunati relatati mal-prodott mediċinali veterinarju.

I.1.6. L-istudji farmakoloġiċi, tossikoloġiċi, tar-residwi u prekliniċi għandhom jitwettqu f'konformità mad-dispożizzjonijiet relatati mal-Prattika Tajba tal-Laboratorju (GLP) stabbiliti fid-Direttivi 2004/10/KE ([1]) u 2004/9/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([2]).

I.1.7. L-esperimenti kollha fuq l-annimali għandhom jitwettqu b'kont meħud tal-prinċipji stabbiliti fid-Direttiva 2010/63/UE, irrispettivament mill-post tat-twettiq tal-esperimenti.

I.1.8. Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali marbuta mar-rilaxx ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom Organiżmi Ġenetikament Modifikati (OĠM) jew li jikkonsistu minnhom skont it-tifsira tal-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/18/KE għandha tiġi pprovduta fil-fajl bħala dokument separat. L-informazzjoni għandha tiġi ppreżentata skont id-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2001/18/KE, b'kont meħud tal-gwida ppubblikata mill-Kummissjoni.

I.1.9. L-applikant għandu jikkonferma fil-Parti 1 tal-fajl għal applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li d-*data* kollha ppreżentata rilevanti għall-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju, inkluża d-*data* pubblikament disponibbli, ma tkunx soġġetta għall-protezzjoni tad-dokumentazzjoni teknika.

I.2. **Rekwiżiti tal-kompożizzjoni tal-fajl**

Kwalunkwe fajl għal applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodott mediċinali veterinarju għandu jikkonsisti mill-partijiet li ġejjin:

I.2.1. ***Parti 1: Sommarju tal-fajl***

Il-Parti 1 għandha tinkludi informazzjoni amministrattiva kif deskritt fl-Anness I, kif ġej:

(a) Parti 1 A: il-punti 1 sa 4 u 6.1 sa 6.4;

(b) Parti 1B: il-punt 5;

(c) Parti 1C: il-punt 6.5.

([1]) Id-Direttiva 2004/10/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-11 ta' Frar 2004 dwar l-armonizzazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi li għandhom x'jaqsmu mal-applikazzjoni tal-prinċipji ta' prattika tajba tal-laboratorju u l-verifikazzjoni tal-applikazzjonijiet tagħhom għal provi fuq sustanzi kimiċi (ĠU L 50, 20.2.2004, p. 44).

([2]) Id-Direttiva 2004/9/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-11 ta' Frar 2004 dwar l-ispezzjoni u verifika ta' prassi tajba ta' laboratorji (GLP) (ĠU L 50, 20.2.2004, p. 28).

Fir-rigward tal-Parti 1B, il-punt 5.1, b'rabta mal-Artikolu 35(1), il-punt (l), applikazzjoni li tipproponi l-klassifikazzjoni ta' prodott mediċinali veterinarju bħala "mhux suġġett għal riċetta veterinarja" għandha tinkludi rieżami kritiku tal-karatteristiċi tal-prodott sabiex tiġġustifika l-idoneità ta' tali klassifikazzjoni b'kont meħud tas-sigurtà tal-annimali fil-mira u mhux fil-mira, is-saħħa pubblika kif ukoll is-sigurtà ambjentali, kif deskritt fil-kriterji mogħtija fl-Artikolu 34 (3), il-punti (a) sa (g).

Kull rapport kritiku tal-esperti għandu jitħejja fir-rigward tal-istat tal-għarfien xjentifiku fiż-żmien tas-sottomissjoni tal-applikazzjoni. Dan għandu jinkludi evalwazzjoni tad-diversi testijiet u provi li jikkostitwixxu l-fajl tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u għandu jindirizza l-aspetti kollha rilevanti għall-valutazzjoni tal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju. Huwa għandu jagħti riżultati dettaljati tat-testijiet u l-provi ppreżentati u referenzi biblijografiċi preċiżi. Għandhom jiġu pprovduti kopji tar-referenzi bibljografiċi kkwotati.

Ir-rapporti kritiċi tal-esperti għandhom jiġu ffirmati u datati mill-awtur ta' dawk ir-rapporti, u għandha tiġi mehmuża informazzjoni dwar l-isfond edukattiv, it-taħriġ u l-esperjenza professjonali tal-awtur. Għandha tiġi ddikjarata r-relazzjoni professjonali tal-awtur mal-applikant.

Ir-rapporti kritiċi tal-esperti u l-appendiċijiet għandu jkun fihom kontroreferenzi preċiżi u ċari għall-informazzjoni kontenuta fid-dokumentazzjoni teknika.

Meta l-Parti 2 tiġi ppreżentata bl-użu tal-format tad-Dokument Tekniku Komuni (CTD), għandu jintuża s-sommarju ġenerali tal-kwalità (QOS) għar-rapport kritiku tal-esperti dwar il-kwalità.

Għall-Partijiet 3 u 4, ir-rapport kritiku tal-esperti għandu jinkludi wkoll sommarju tabulat tad-dokumentazzjoni teknika u d-*data* rilevanti kollha ppreżentata.

I.2.2. ***Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika)***

(1) Id-*data* dwar il-kwalità farmaċewtika (fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika) għandha tinkludi għas-sustanza(i) attiva(i) u għall-prodott mediċinali veterinarju lest, informazzjoni dwar il-proċess tal-manifattura, il-karatterizzazzjoni u l-proprjetajiet, il-proċeduri u r-rekwiżiti tal-kontroll tal-kwalità, l-istabbiltà kif ukoll deskrizzjoni tal-kompożizzjoni, l-iżvilupp u l-preżentazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju.

(2) Huma applikabbli l-monografiji kollha, inklużi monografiji speċifiċi, monografi ġenerali u kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea. Għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, huma applikabbli l-monografiji kollha, inklużi monografiji speċifiċi, monografi ġenerali u kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor. Fin-nuqqas ta' monografija tal-Farmakopea Ewropea, tista' tiġi applikata l-monografija tal-farmakopea ta' Stat Membru. F'każijiet fejn sustanza ma tkun deskritta la fil-Farmakopea Ewropea u lanqas fil-farmakopea ta' Stat Membru, tista' tiġi aċċettata l-konformità mal-monografija ta' farmakopea ta' pajjiż terz jekk tintwera l-idoneità tagħha; f'każijiet bħal dawn, l-applikant għandu jissottometti kopja tal-monografija akkumpanjata minn traduzzjoni fejn dan ikun xieraq. Għandha tiġi ppreżentata *data* li turi l-kapaċità tal-monografija li tikkontrolla adegwatament il-kwalità tas-sustanza.

(3) Jekk jintużaw testijiet differenti minn dawk imsemmija fil-farmakopea, l-użu ta' dawn it-testijiet għandu jiġi ġġustifikat billi tingħata prova li l-materjali, jekk jiġu ttestjati skont il-farmakopea, jissodisfaw ir-rekwiżiti tal-kwalità tal-monografija tal-farmakopea rilevanti.

(4) Il-proċeduri kollha tal-ittestjar għall-analiżi u l-kontroll tal-kwalità għandhom iqisu l-gwida u r-rekwiżiti stabbiliti. Għandhom jiġu pprovduti r-riżultati tal-istudji ta' validazzjoni. Il-proċedura(i) kollha tal-ittestjar għandhom jiġu deskritti f'dettall suffiċjenti sabiex ikunu riproduċibbli f'testijiet ta' kontroll, imwettqa fuq talba tal-awtorità kompetenti u sabiex jiġu valutati b'mod xieraq mill-awtorità kompetenti. Kwalunkwe apparat u tagħmir speċjali, li jista' jintuża għandu jiġi deskritt b'mod adegwat, akkumpanjat minn dijagramma, jekk ikun rilevanti. Il-formuli tar-reaġenti tal-laboratorju għandhom jiġu supplimentati, jekk ikun meħtieġ, bil-metodu ta' preparazzjoni. Fil-każ ta' proċeduri ta' ttestjar inklużi fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru, din id-deskrizzjoni tista' tiġi sostitwita b'referenza dettaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

(5) Meta jkun disponibbli, għandu jintuża materjal ta' referenza kimika u bijoloġika tal-Farmakopea Ewropea. Jekk jintużaw preparazzjonijiet u standards oħra ta' referenza, dawn għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall.

(6) Id-*data* dwar il-kwalità farmaċewtika (fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika) għas-sustanza attiva u/jew għall-prodott lest tista' tiġi inkluża fil-fajl fil-format tad-Dokument Tekniku Komuni (CTD).

(7) Għall-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi, inklużi l-immunoloġiċi, l-informazzjoni dwar is-solventi meħtieġa biex issir il-preparazzjoni tal-prodott finali għandha tiġi inkluża fil-fajl. Prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku jitqies bħala prodott wieħed anki meta jkun meħtieġ aktar minn solvent wieħed sabiex ikunu jistgħu jiġu ppreparati preparazzjonijiet differenti tal-prodott finali, li jistgħu jkunu għall-amministrazzjoni permezz ta' rotot jew metodi differenti ta' amministrazzjoni. Is-solventi fornuti mal-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi jistgħu jiġu ppakkjati flimkien mal-kunjetti tas-sustanza attiva jew separatament.

(8) Skont id-Direttiva 2010/63/UE u l-Konvenzjoni Ewropea għall-Protezzjoni tal-Annimali Vertebrati Użati għal Skopijiet Sperimentali u Skopijiet Xjentifiċi Oħra, it-testijiet għandhom jitwettqu b'mod li jużaw l-anqas għadd ta' annimali u jikkawżaw l-anqas uġigħ, tbatija, skonfort jew ħsara dejjiema. Jekk ikun disponibbli, għandu jintuża test *in vitro* alternattiv meta dan iwassal għas-sostituzzjoni jew it-tnaqqis fl-użu tal-annimali jew għat-tnaqqis tat-tbatija.

I.2.3. ***Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)***

(1) Il-fajl dwar l-istudji dwar is-sigurtà għandu jinkludi dan li ġej:

(a) sinteżi tat-testijiet li twettqu f'konformità ma' din il-Parti, b'referenzi dettaljati għal-letteratura ppubblikata li tinkludi diskussjoni oġġettiva tar-riżultati kollha miksuba. It-tħollija barra ta' kwalunkwe test jew prova elenkata u l-inklużjoni ta' tip alternattiv ta' studju għandhom jiġu indikati u diskussi;

(b) dikjarazzjoni ta' konformità ma' prattika tajba tal-laboratorju għall-istudji prekliniċi, fejn applikabbli, flimkien ma' diskussjoni dwar il-kontribut li jista' jagħti kwalunkwe studju mhux ta' GLP għall-valutazzjoni ġenerali tar-riskju, u ġustifikazzjoni tal-istatus mhux ta' GLP.

(2) Il-fajl għandu jinkludi dan li ġej:

(a) indiċi tal-istudji u l-provi kollha inklużi fil-fajl;

(b) ġustifikazzjoni għat-tħollija barra ta' kwalunkwe tip ta' studju u prova;

(c) spjegazzjoni tal-inklużjoni ta' tip alternattiv ta' studju jew prova;

(d) diskussjoni tal-kontribut li kwalunkwe studju jew prova mhux ta' GLP jistgħu jagħtu għall-valutazzjoni ġenerali tar-riskju u l-ġustifikazzjoni tal-istatus mhux ta' GLP.

I.2.4. ***Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))***

(1) Il-fajl dwar l-effikaċja għandu jinkludi d-dokumentazzjoni kollha preklinika u klinika, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le għall-prodotti mediċinali veterinarji, sabiex tkun tista' ssir valutazzjoni ġenerali oġġettiva tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott.

(2) Il-fajl dwar l-istudji dwar l-effikaċja għandu jinkludi dan li ġej:

(a) sinteżi tat-testijiet li twettqu f'konformità ma' din il-Parti, b'referenzi dettaljati għal-letteratura ppubblikata li tinkludi diskussjoni oġġettiva tar-riżultati kollha miksuba. It-tħollija barra ta' kwalunkwe test jew prova elenkata u l-inklużjoni ta' tip alternattiv ta' studju għandhom jiġu indikati u diskussi;

(b) dikjarazzjoni ta' konformità ma' prattika tajba tal-laboratorju għall-istudji prekliniċi, fejn applikabbli, flimkien ma' diskussjoni dwar il-kontribut li jista' jagħti kwalunkwe studju mhux ta' GLP għall-valutazzjoni ġenerali tar-riskju, u ġustifikazzjoni tal-istatus mhux ta' GLP.

(3) Il-fajl għandu jinkludi dan li ġej:

(a) indiċi tal-istudji kollha inklużi fil-fajl;

(b) ġustifikazzjoni għat-tħollija barra ta' kwalunkwe tip ta' studju;

(c) spjegazzjoni tal-inklużjoni ta' tip alternattiv ta' studju.

(4) L-għan tal-provi deskritti f'din il-Parti huwa li juru l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju. Id-dikjarazzjonijiet kollha magħmula mill-applikant fir-rigward tal-proprjetajiet, l-effetti u l-użu tal-prodott għandhom ikunu appoġġati b'mod sħiħ mir-riżultati ta' provi speċifiċi kontenuti fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

(5) Il-provi kollha tal-effikaċja għandhom jitwettqu skont protokoll dettaljat ikkunsidrat b'mod sħiħ, li għandu jiġi rreġistrat bil-miktub qabel ma tinbeda l-prova. It-trattament xieraq tal-annimali tal-provi għandu jkun soġġett għal superviżjoni veterinarja u għandu jitqies b'mod sħiħ matul l-elaborazzjoni ta' kwalunkwe protokoll ta' prova u matul it-twettiq tal-prova.

(6) Il-provi kliniċi (provi fuq il-post) għandhom jitwettqu skont il-prinċipji stabbiliti ta' prassi klinika tajba, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

(7) Qabel ma tinbeda kwalunkwe prova fuq il-post, għandu jinkiseb u jiġi dokumentat il-kunsens infurmat tas-sid tal-annimali li jkunu se jintużaw fil-prova. B'mod partikolari, sid l-annimali għandu jiġi infurmat bil-miktub dwar il-konsegwenzi tal-parteċipazzjoni fil-prova għar-rimi sussegwenti tal-annimali ttrattati jew għat-teħid ta' prodotti tal-ikel mill-annimali ttrattati.

I.2.5. ***Rekwiżiti dettaljati għal tipi differenti ta' prodotti mediċinali veterinarji jew fajls tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq***

(1) Ir-rekwiżiti dettaljati għal tipi differenti ta' prodotti mediċinali veterinarji jew tipi speċifiċi ta' fajls tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq huma deskritti fit-Taqsimiet li ġejjin ta' dan l-Anness:

(a) It-Taqsima II tiddeskrivi r-rekwiżiti standardizzati għall-applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji għajr prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi;

(b) It-Taqsima III tiddeskrivi r-rekwiżiti standardizzati għall-applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi:

(i) It-Taqsima IIIa tiddeskrivi r-rekwiżiti standardizzati għall-applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi għajr prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi;

(ii) It-Taqsima IIIb tiddeskrivi r-rekwiżiti standardizzati għall-applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi;

(c) It-Taqsima IV tiddeskrivi r-rekwiżiti tal-fajl għal tipi speċifiċi ta' fajls tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;

(d) It-Taqsima V tiddeskrivi r-rekwiżiti tal-fajl għal tipi partikolari ta' prodotti mediċinali veterinarji.

TAQSIMA II

REKWIŻITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI GĦAJR PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI BIJOLOĠIĊI

Ir-rekwiżiti dettaljati li ġejjin għandhom japplikaw għal prodotti mediċinali veterinarji għajr prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi, ħlief fejn stipulat mod ieħor fit-Taqsima IV.

II.1. ***Parti 1: Sommarju tal-fajl***

Jekk jogħġbok irreferi għat-Taqsima I.

II.2. ***Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika)***

II.2 A. **Deskrizzjoni tal-prodott**

II.2A1. **Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva**

(1) Il-kompożizzjoni kwalitattiva tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali għandha tfisser id-denominazzjoni jew id-deskrizzjoni ta':

(a) is-sustanza(i) attiva(i);

(b) l-eċċipjenti, il-kostitwenti tal-eċċipjenti, tkun xi tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità użata, inklużi s-sustanzi kuluranti, il-preservattivi, l-aġġuvanti, l-istabbilizzaturi, is-sustanzi li jħaxxnu, l-emulsjonanti, is-sustanzi li jagħtu t-togħma u aromatiċi;

(c) kostitwenti oħra, maħsuba biex jinbelgħu jew jingħataw mod ieħor lill-annimali, tal-kisja ta' barra tal-prodotti mediċinali veterinarji, bħal kapsuli, kapsuli tal-ġelatina, apparati li jerħu l-mediċina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr;

(d) kwalunkwe *data* rilevanti li tikkonċerna l-imballaġġ primarju u jekk rilevanti l-imballaġġ ta' barra u, fejn ikun xieraq, il-mod tal-għeluq tiegħu, flimkien ma' dettalji tal-apparati li bihom il-prodott mediċinali veterinarju jkun se jintuża jew jingħata u li se jiġu fornuti mal-prodott mediċinali.

(2) It-terminoloġija normali li għandha tintuża biex tiddeskrivi l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet l-oħra tal-Artikolu 8:

(a) fir-rigward tas-sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea nazzjonali ta' wieħed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fir-ras tal-monografija inkwistjoni, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata;

(b) dwar sustanzi oħra, l-isem komuni internazzjonali (INN) irrakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO), li jista' jkun flimkien ma' isem komuni ieħor, jew, fin-nuqqas ta' dawn, id-denominazzjoni xjentifika eżatta;

(c) il-kostitwenti li ma jkollhomx denominazzjoni internazzjonali komuni jew denominazzjoni xjentifika eżatta għandhom jiġu deskritti permezz ta' dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex ġew ippreparati, supplimentata, fejn ikun xieraq, bi kwalunkwe dettall rilevanti ieħor;

(d) fir-rigward tas-sustanzi kuluranti, id-denominazzjoni bil-kodiċi "E" assenjat lilhom mid-Direttiva 2009/35/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill.

(3) Sabiex tingħata l-kompożizzjoni kwantitattiva tas-sustanzi attivi u tal-eċċipjenti kollha tal-prodotti mediċinali veterinarji, huwa neċessarju, skont il-forma farmaċewtika kkonċernata, li tiġi speċifikata l-massa, jew l-għadd ta' unitajiet ta' attività bijoloġika, għal kull unità ta' dożaġġ jew għal kull unità ta' massa jew volum, ta' kull sustanza attiva u eċċipjent.

(4) L-unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom jintużaw għal sustanzi li ma jistgħux jiġu definiti kimikament. Meta unità internazzjonali ta' attività bijoloġika tkun ġiet definita, din għandha tintuża. Meta ma tkun ġiet definita l-ebda unità internazzjonali, l-unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom jiġu espressi b'mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tas-sustanzi billi jintużaw fejn applikabbli l-Unitajiet tal-Farmakopea Ewropea.

(5) Il-kompożizzjoni kwantitattiva għandha tiġi supplimentata:

(a) fir-rigward tal-preparazzjonijiet f'doża waħda: bil-massa jew l-unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva fil-kontenitur tal-unità, b'kont meħud tal-volum li jista' jintuża tal-prodott, wara r-rikostituzzjoni, fejn ikun xieraq;

(b) fir-rigward ta' prodotti mediċinali veterinarji li għandhom jingħataw permezz ta' qtar: bil-massa jew l-unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva li tinsab f'kull qatra jew li tinsab fl-għadd ta' qatriet li jikkorrispondu għal 1 ml jew 1 g tal-preparazzjoni;

(c) fir-rigward ta' forom farmaċewtiċi li għandhom jingħataw fi kwantitajiet imkejla: bil-massa jew l-unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva għal kull kwantità mkejla.

(6) Is-sustanzi attivi preżenti fil-forma ta' komposti jew derivattivi għandhom jiġu deskritti b'mod kwantitattiv bil-massa totali tagħhom, u jekk ikun meħtieġ jew rilevanti, bil-massa tal-entità jew entitajiet attivi tal-molekula.

(7) Għall-prodotti mediċinali veterinarji li jkun fihom sustanza attiva li tkun is-suġġett ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Unjoni għall-ewwel darba, id-dikjarazzjoni kwantitattiva ta' sustanza attiva li tkun melħ jew idrat għandha tiġi espressa b'mod sistematiku f'termini tal-massa tal-entità jew entitajiet attivi fil-molekula. Il-prodotti mediċinali veterinarji kollha sussegwentement awtorizzati fl-Istati Membri għandu jkollhom il-kompożizzjoni kwantitattiva tagħhom iddikjarata bl-istess mod għall-istess sustanza attiva.

II.2A2. **Żvilupp tal-prodott**

(1) Għandha tiġi pprovduta spjegazzjoni fir-rigward tal-għażla tal-kompożizzjoni, il-kostitwenti, l-imballaġġ, il-funzjoni maħsuba tal-eċċipjenti fil-prodott lest u l-metodu tal-manifattura li jinkludi ġustifikazzjoni tal-għażla tal-metodu u dettalji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew tal-proċeduri asettiċi użati tal-prodott lest. Din l-ispjegazzjoni għandha tkun appoġġata minn *data* xjentifika dwar il-farmaċewtiċi ta' żvilupp. Għandu jiġi ddikjarat kwalunkwe ammont żejjed, bil-ġustifikazzjoni għalih. Il-karatteristiċi mikrobijoloġiċi (il-purità mikrobijoloġika u l-attività antimikrobika) u l-istruzzjonijiet dwar l-użu għandhom jiġu ppruvati li jkunu xierqa għall-użu maħsub tal-prodott mediċinali veterinarju kif speċifikat fil-fajl tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

(2) Għandu jiġi ppreżentat studju tal-interazzjoni bejn il-prodott lest u l-imballaġġ primarju kull meta r-riskju ta' interazzjoni bħal din jitqies bħala possibbli, speċjalment fir-rigward ta' preparazzjonijiet injettabbli.

(3) Id-daqsijiet proposti tal-pakketti għandhom ikunu ġġustifikati fir-rigward tal-metodu propost ta' amministrazzjoni, il-pożoloġija u l-ispeċi fil-mira, b'mod partikolari għas-sustanzi (attivi) antimikrobiċi.

(4) Meta jiġi pprovdut apparat ta' dożaġġ mal-prodott lest, għandha tintwera l-preċiżjoni tad-doża(i).

(5) Meta jiġi rakkomandat test ta' akkumpanjament biex jintuża mal-prodott lest (eż. test dijanjostiku), għandha tiġi pprovduta l-informazzjoni rilevanti dwar it-test.

(6) Għall-prodotti mediċinali veterinarji maħsuba biex jiġu inkorporati fl-għalf, għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar ir-rati ta' inklużjoni, l-istruzzjonijiet għall-inkorporazzjoni, l-omoġeneità fl-għalf u l-kompatibbiltà/għalf adattat.

II.2B. **Deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura**

(1) Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura li takkumpanja l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 8 għandha tkun imfassla b'mod li tagħti sommarju adegwat tan-natura tal-operazzjonijiet użati.

(2) Għal dak il-għan, hija għandha tinkludi mill-anqas:

(a) il-formula reali tal-manifattura għad-daqs(ijiet) kummerċjali proposti tal-lott, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha użati. Għandha tiġi ddikjarata kwalunkwe sustanza li tista' tgħib matul il-manifattura; għandu jiġi indikat kwalunkwe ammont żejjed;

(b) deskrizzjoni tad-diversi stadji tal-manifattura b'informazzjoni dwar il-kundizzjonijiet operattivi tal-proċess, b'mod narrattiv akkumpanjat minn dijagramma sekwenzjali tal-proċess;

(c) fil-każ ta' manifattura kontinwa, id-dettalji sħaħ tal-prekawzjonijiet meħuda biex tiġi żgurata l-omoġeneità tal-prodott lest. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar kif ikun definit lott (eżempju, espress f'termini ta' perjodu ta' żmien jew kwantità tal-prodott, u jista' jiġi espress bħala meded);

(d) lista tal-kontrolli waqt il-proċess, inkluż l-istadju tal-manifattura li fih jitwettqu u l-kriterji ta' aċċettazzjoni;

(e) l-istudji sperimentali li jivvalidaw il-proċess tal-manifattura u, fejn ikun xieraq, skema ta' validazzjoni tal-proċess għal-lottijiet fuq skala ta' produzzjoni;

(f) għall-prodotti sterili, meta jintużaw kundizzjonijiet ta' sterilizzazzjoni mhux tal-farmakopea, id-dettalji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew tal-proċeduri asettiċi użati.

II.2C. **Produzzjoni u kontroll tal-materjal tal-bidu**

(1) Għall-finijiet ta' dan il-punt, il-"materjali tal-bidu" għandhom ifissru s-sustanzi attivi, l-eċċipjenti u l-imballaġġ (l-imballaġġ primarju bis-sistema tal-għeluq tiegħu u, jekk applikabbli, l-imballaġġ ta' barra u kwalunkwe strument ta' dożaġġ fornut mal-prodott mediċinali veterinarju).

(2) Il-fajl għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet u l-informazzjoni dwar it-testijiet li għandhom jitwettqu għall-kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali tal-bidu.

(3) It-testijiet ta' rutina mwettqa fuq il-materjali tal-bidu għandhom jitwettqu bl-istess mod kif iddikjarat fil-fajl.

(4) Fejn ikun inħareġ ċertifikat ta' idoneità mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa għal materjal tal-bidu, sustanza attiva jew eċċipjent, dak iċ-ċertifikat jikkostitwixxi r-referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea.

(5) Meta ssir referenza għal ċertifikat ta' idoneità, il-manifattur għandu jagħti assigurazzjoni bil-miktub lill-applikant li l-proċess tal-manifattura ma jkunx ġie modifikat mill-għoti taċ-ċertifikat ta' idoneità mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa. F'każ li t-taqsima "*kaxxa ta' aċċess*" fiċ-ċertifikat tkun mimlija u ffirmata, dak ir-rekwiżit għandu jitqies li jkun issodisfat mingħajr il-ħtieġa ta' garanziji addizzjonali.

(6) Għandhom jiġu ppreżentati ċertifikati tal-analiżi għall-materjali tal-bidu sabiex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjoni definita.

II.2C1. **Sustanza(i) attiva(i)**

(1) Id-*data* meħtieġa għandha tiġi ppreżentata b'wieħed mit-tliet modi kif spjegat fil-punti (2) sa (4).

(2) Għandhom jiġu ppreżentati d-dettalji li ġejjin:

(a) għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-identità, l-istruttura u lista tal-proprjetajiet fiżikokimiċi u proprjetajiet rilevanti oħra tas-sustanza attiva, b'mod partikolari l-proprjetajiet fiżikokimiċi li potenzjalment jaffettwaw is-sigurtà u l-effikaċja tas-sustanza attiva. Fejn ikun rilevanti, l-evidenza tal-istruttura molekulari għandha tinkludi s-sekwenza skematika tal-aċidu amminiku u l-massa molekulari relattiva;

(b) l-informazzjoni dwar il-proċess tal-manifattura għandha tinkludi deskrizzjoni tal-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva li tirrappreżenta l-impenn tal-applikant għall-manifattura tas-sustanza attiva. Għandhom jiġu elenkati l-materjali kollha meħtieġa biex tiġi manifatturata s-sustanza attiva, u jiġi identifikat fejn jintuża kull materjal fil-proċess. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' dawk il-materjali. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni li turi li l-materjali jissodisfaw standards li jkunu xierqa għall-użu maħsub tagħhom;

(c) l-informazzjoni dwar il-kontroll tal-kwalità għandha tinkludi t-testijiet (inklużi l-kriterji ta' aċċettazzjoni) imwettqa f'kull fażi kritika, informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll tal-prodotti intermedji u l-validazzjoni tal-proċess u/jew l-istudji ta' evalwazzjoni kif jixraq. Hija għandha tinkludi wkoll id-*data* ta' validazzjoni għall-metodi analitiċi applikati għas-sustanza attiva, fejn ikun xieraq;

(d) l-informazzjoni dwar l-impuritajiet għandha tindika l-impuritajiet prevedibbli flimkien mal-livelli u n-natura tal-impuritajiet osservati. Għandu jkun fiha wkoll informazzjoni dwar is-sigurtà ta' dawk l-impuritajiet fejn ikun rilevanti.

(3) Master File tas-Sustanza Attiva

Għal sustanza attiva mhux bijoloġika, l-applikant jista' jirranġa biex l-informazzjoni dwar is-sustanza attiva fil-punt (2) tingħata direttament lill-awtoritajiet kompetenti mill-manifattur tas-sustanza attiva bħala Master File tas-Sustanza Attiva. F'dan il-każ, il-manifattur tas-sustanza attiva għandu jipprovdi lill-applikant id-*data* kollha (il-parti tal-applikant tal-Master File tas-Sustanza Attiva) li tista' tkun meħtieġa biex dan tal-aħħar jieħu r-responsabbiltà għall-prodott mediċinali veterinarju. Kopja tad-*data* pprovduta mill-manifattur tas-sustanza attiva lill-applikant għandha tiġi inkluża fil-fajl tal-prodott mediċinali. Il-manifattur tas-sustanza attiva għandu jikkonferma bil-miktub lill-applikant li huwa għandu jiżgura l-konsistenza minn lott għall-ieħor u ma jimmodifikax il-proċess tal-manifattura jew l-ispeċifikazzjonijiet mingħajr ma jinforma lill-applikant.

(4) Ċertifikat ta' idoneità maħruġ mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa

Għandu jiġi pprovdut iċ-ċertifikat ta' idoneità u kwalunkwe *data* addizzjonali rilevanti għall-forma tad-dożaġġ mhux koperta miċ-ċertifikat ta' idoneità.

II.2C1.1. **Sustanzi attivi elenkati fil-farmakopej**

(1) Is-sustanzi attivi li jissodisfaw ir-rekwiżiti tal-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' monografija tal-Farmakopea Ewropea, il-farmakopea ta' wieħed mill-Istati Membri, għandhom jitqiesu li jikkonformaw b'mod suffiċjenti mal-Artikolu 8. F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi u l-proċeduri analitiċi għandha tiġi sostitwita f'kull taqsima rilevanti b'referenza xierqa għall-farmakopea inkwistjoni.

(2) F'każijiet fejn speċifikazzjoni kontenuta f'monografija tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru ma tkunx suffiċjenti biex tiżgura l-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu aktar speċifikazzjonijiet xierqa mill-applikant, inklużi l-kriterji ta' aċċettazzjoni għal impuritajiet speċifiċi bi proċeduri ta' ttestjar ivvalidati.

(3) L-awtoritajiet kompetenti għandhom jinfurmaw lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprovdi lill-awtoritajiet ta' dik il-farmakopea bid-dettalji tal-insuffiċjenza allegata u l-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali applikati.

II.2C1.2. **Sustanzi attivi mhux elenkati f'farmakopea**

(1) Is-sustanzi attivi li ma jkunu elenkati fl-ebda farmakopea għandhom jiġu deskritti fil-forma ta' monografija taħt l-intestaturi li ġejjin:

(a) l-isem tal-kostitwent, li jissodisfa r-rekwiżiti tal-Parti II.2A1, il-punt (2) għandu jiġi supplimentat bi kwalunkwe sinonimu kummerċjali jew xjentifiku;

(b) id-definizzjoni tas-sustanza, stabbilita f'forma simili għal dik użata fil-Farmakopea Ewropea, għandha tkun akkumpanjata bi kwalunkwe evidenza ta' spjegazzjoni neċessarja, b'mod partikolari dwar l-istruttura molekulari. Fejn is-sustanzi jkunu jistgħu jiġu deskritti biss bil-metodu tal-manifattura tagħhom, id-deskrizzjoni għandha tkun dettaljata b'mod suffiċjenti biex tikkaratterizza sustanza li tkun kostanti kemm fil-kompożizzjoni kif ukoll fl-effetti tagħha;

(c) il-metodi ta' identifikazzjoni jistgħu jiġu deskritti fil-forma ta' tekniki kompleti kif użati għall-produzzjoni tas-sustanza, u fil-forma ta' testijiet li għandhom jitwettqu bħala rutina;

(d) it-testijiet tal-purità għandhom jiġu deskritti fir-rigward ta' kull impurità prevedibbli individwali, speċjalment dawk li jista' jkollhom effett ta' ħsara, u, jekk ikun meħtieġ, dawk li, meta titqies il-kombinazzjoni tas-sustanzi li għalihom tirreferi l-applikazzjoni, jistgħu jaffettwaw b'mod avvers l-istabbiltà tal-prodott mediċinali jew jgħawġu r-riżultati analitiċi;

(e) fejn ikun rilevanti, it-testijiet u l-kriterji ta' aċċettazzjoni għall-parametri ta' kontroll rilevanti għall-prodott lest, bħall-isterilità, għandhom jiġu deskritti u l-metodi għandhom jiġu validati;

(f) fir-rigward ta' sustanzi kumplessi li joriġinaw minn pjanti jew minn annimali, għandha ssir distinzjoni bejn il-każ fejn l-effetti farmakoloġiċi multipli jrendu neċessarju l-kontroll kimiku, fiżiku jew bijoloġiku tal-komponenti prinċipali, u l-każ ta' sustanzi li jkun fihom grupp wieħed jew aktar ta' prinċipji li jkollhom attività simili, li fir-rigward tagħhom jista' jiġi aċċettat metodu ġenerali ta' assaġġ.

(2) Dik id-*data* għandha turi li s-sett propost ta' proċeduri ta' ttestjar huwa suffiċjenti biex tiġi kkontrollata l-kwalità tas-sustanza attiva mis-sors definit.

II. 2C1.3. **Karatteristiċi fiżikokimiċi li jistgħu jaffettwaw il-bijodisponibbiltà**

Id-*data* li ġejja dwar is-sustanzi attivi għandha tiġi pprovduta bħala parti mid-deskrizzjoni ġenerali tas-sustanzi attivi jekk il-bijodisponibbiltà tal-prodott mediċinali veterinarju tkun tiddependi fuqhom:

(a) il-forma kristallina u s-solubilità;

(b) id-daqs tal-partiċelli;

(c) l-istat ta' idratazzjoni;

(d) il-koeffiċjent ta' partizzjoni żejt/ilma;

(e) il-valuri pK/pH.

Il-punti (a) sa (c) ma japplikawx għal sustanzi li jintużaw biss f'soluzzjoni.

II.2C2. **Eċċipjenti**

(1) L-eċċipjenti li jissodisfaw ir-rekwiżiti tal-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' monografija tal-Farmakopea Ewropea, il-farmakopea ta' wieħed mill-Istati Membri, għandhom jitqiesu li jikkonformaw b'mod suffiċjenti mal-Artikolu 8. F'dak il-każ, id-deskrizzjoni tal-metodi u l-proċeduri analitiċi għandha tiġi sostitwita f'kull taqsima rilevanti b'referenza xierqa għall-farmakopea inkwistjoni. Fejn ikun xieraq, testijiet addizzjonali biex jiġu kkontrollati parametri bħad-daqs tal-partiċelli, l-isterilità, u/jew is-solventi residwi, għandhom jissupplimentaw ir-rekwiżiti tal-monografija.

(2) Fin-nuqqas ta' monografija tal-farmakopea, għandha tiġi proposta u ġustifikata speċifikazzjoni. Għandhom jiġu segwiti r-rekwiżiti għall-ispeċifikazzjonijiet kif stabbiliti fil-Parti II.2C1.2(1), il-punti (a) sa (e) għas-sustanza attiva. Għandhom jiġu ppreżentati l-metodi proposti u d-*data* ta' validazzjoni li tappoġġahom.

(3) Għandha tiġi ppreżentata dikjarazzjoni li tikkonferma li s-sustanzi kuluranti għall-inklużjoni fi prodotti mediċinali veterinarji jissodisfaw ir-rekwiżiti tad-Direttiva 2009/35/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([3]) ħlief fejn l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tkun tikkonċerna ċerti prodotti mediċinali veterinarji għal użu topiku, bħall-kullari medikati u ċ-ċomb tal-widnejn.

(4) Għandha tiġi ppreżentata dikjarazzjoni li tikkonferma li s-sustanzi kuluranti li jintużaw jissodisfaw il-kriterji ta' purità stabbiliti fir-Regolament tal-Kummissjoni (UE) Nru 231/2012 ([4]).

(5) Għall-eċċipjenti ġodda, jiġifieri eċċipjent(i) użat(i) għall-ewwel darba fl-Unjoni fi prodott mediċinali veterinarju jew b'rotta ġdida ta' amministrazzjoni, għandhom jiġu pprovduti d-dettalji tal-manifattura, il-karatterizzazzjoni, u l-kontrolli, b'kontroreferenzi biex jappoġġaw id-*data* kemm klinika kif ukoll dik mhux klinika dwar is-sigurtà. Għas-sustanzi kuluranti, id-dikjarazzjonijiet ta' konformità fil-punti (3) u (4) għandhom jitqiesu bħala suffiċjenti.

II.2C3. **Imballaġġ (kontenituri u sistemi ta' għeluq)**

II. 2C3.1. **Sustanza attiva**

(1) Għandha tingħata informazzjoni dwar il-kontenitur u s-sistema ta' għeluq tiegħu għas-sustanza attiva, inkluża l-identità ta' kull materjal tal-imballaġġ primarju u l-ispeċifikazzjonijiet tagħhom. Il-livell ta' informazzjoni meħtieġ għandu jiġi determinat mill-istat fiżiku (likwidu, solidu) tas-sustanza attiva.

(2) Meta jiġi ppreżentat ċertifikat ta' idoneità għas-sustanza attiva mis-sors propost u dan jispeċifika kontenitur u sistema ta' għeluq tiegħu, l-informazzjoni dettaljata dwar dawn għas-sustanza attiva minn dak is-sors tista' tiġi sostitwita b'referenza għaċ-ċertifikat validu tal-idoneità.

(3) Fejn jiġi ppreżentat Master File tas-Sustanza Attiva mis-sors propost u dan jispeċifika kontenitur u sistema ta' għeluq tiegħu, l-informazzjoni dettaljata dwar dawn għas-sustanza attiva minn dak is-sors tista' tiġi sostitwita b'referenza għall-Master File tas-Sustanza Attiva.

II. 2C3.2. **Prodott lest**

(1) Għandha tingħata informazzjoni dwar il-kontenitur u s-sistema ta' għeluq tiegħu u dwar kwalunkwe strument għall-prodott lest, inkluża l-identità ta' kull materjal tal-imballaġġ primarju u l-ispeċifikazzjonijiet tagħhom. Il-livell ta' informazzjoni meħtieġ għandu jiġi determinat mir-rotta ta' amministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju u l-istat fiżiku (likwidu, solidu) tal-forma tad-dożaġġ.

([3]) Id-Direttiva 2009/35/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-23 ta' April 2009 dwar materji koloranti li jistgħu jiżdiedu ma' prodotti mediċinali (ĠU L 109, 30.4.2009, p. 10).

([4]) Ir-Regolament tal-Kummissjoni (UE) Nru 231/2012 tad-9 ta' Marzu 2012 li jistabbilixxi l-ispeċifikazzjonijiet għall-addittivi tal-ikel elenkati fl-Annessi II u III tar-Regolament (KE) Nru 1333/2008 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L 83, 22.3.2012, p. 1).

(2) Fin-nuqqas ta' monografija tal-farmakopea, għandha tiġi proposta u ġustifikata speċifikazzjoni għall-materjal tal-imballaġġ.

(3) Għall-materjali tal-imballaġġ li jintużaw għall-ewwel darba fl-Unjoni u li jkunu f'kuntatt mal-prodott, għandha tiġi ppreżentata informazzjoni dwar il-kompożizzjoni, il-manifattura u s-sigurtà tagħhom.

II.2C4. **Sustanzi ta' oriġini bijoloġika**

(1) Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar is-sors, l-ipproċessar, il-karatterizzazzjoni u l-kontroll tal-materjali kollha ta' oriġini bijoloġika (umana, mill-annimali, erbali jew minn mikroorganiżmi) użati fil-manifattura tal-prodotti mediċinali veterinarji, inkluża *data* dwar is-sigurtà virali, skont il-linji gwida rilevanti.

(2) Għandha tiġi pprovduta dokumentazzjoni li turi li l-materjali li joriġinaw minn speċijiet ta' annimali rilevanti għat-trażmissjoni ta' enċefalopatiji spongiformi trażmissibbli (TSE) jikkonformaw man-Nota ta' Gwida dwar il-minimizzazzjoni tar-riskju tat-trażmissjoni ta' aġenti tal-enċefalopatija spongiformi tal-annimali permezz ta' prodotti mediċinali umani u veterinarji, kif ukoll mal-monografija korrispondenti tal-Farmakopea Ewropea. Iċ-Ċertifikati ta' Idoneità maħruġin mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa, b'referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jistgħu jintużaw biex tintwera l-konformità.

II.2D. **Testijiet ta' kontroll imwettqa fuq prodotti intermedji iżolati matul il-proċess tal-manifattura**

(1) Għall-finijiet ta' din it-taqsima, "prodott intermedju iżolat" għandu jfisser materjal parzjalment ipproċessat li jista' jinħażen għal ammont definit ta' żmien u li għandu jgħaddi minn aktar stadju(i) ta' pproċessar qabel ma jsir prodott lest.

(2) Għandha tiġi stabbilita speċifikazzjoni għal kull prodott intermedju u għandhom jiġu deskritti u validati l-metodi analitiċi, jekk applikabbli.

(3) Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-imballaġġ primarju tal-prodott intermedju jekk ikun differenti minn dak għall-prodott lest.

(4) Il-ħajja fuq l-ixkaffa u l-kundizzjonijiet tal-ħżin għall-prodott intermedju għandhom jiġu definiti abbażi tad-*data* li tirriżulta mill-istudji dwar l-istabbiltà.

II.2E. **Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest**

(1) Għall-kontroll tal-prodott lest, lott ta' prodott lest jinkludi l-unitajiet kollha ta' forma farmaċewtika li jkunu magħmula mill-istess kwantità inizjali ta' materjal u li jkunu għaddew mill-istess sensiela ta' operazzjonijiet ta' manifattura u/jew sterilizzazzjoni. Fil-każ ta' manifattura kontinwa, id-daqs tal-lott jista' jiġi espress f'termini ta' perjodu ta' żmien jew kwantità tal-prodott, u jista' jiġi espress bħala meded.

(2) It-testijiet li jitwettqu fuq il-prodott lest għandhom jiġu elenkati. Għandha tiġi pprovduta ġustifikazzjoni għall-ispeċifikazzjoni proposta. Il-frekwenza tat-testijiet li ma jitwettqux bħala rutina għandha tiġi ddikjarata u ġġustifikata. Għandhom jiġu indikati l-kriterji ta' aċċettazzjoni għar-rilaxx.

(3) Il-fajl għandu jinkludi d-dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest fil-mument tar-rilaxx u l-validazzjoni tagħhom. Dawn għandhom jiġu ppreżentati skont ir-rekwiżiti li ġejjin.

(4) Jekk jintużaw proċeduri ta' ttestjar u kriterji ta' aċċettazzjoni differenti minn dawk imsemmija fil-monografiji rilevanti u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' Stat Membru, dawk il-proċeduri u l-kriterji għandhom jiġu ġġustifikati billi tingħata prova li l-prodott lest, jekk jiġi ttestjat skont dawk il-monografiji, jissodisfa r-rekwiżiti tal-kwalità ta' dik il-farmakopea għall-forma farmaċewtika kkonċernata.

II.2E1. **Karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest**

(1) Ċerti testijiet tal-karatteristiċi ġenerali ta' prodott għandhom dejjem jiġu inklużi fost it-testijiet fuq il-prodott lest. Dawk it-testijiet għandhom, kull fejn ikun applikabbli, jirrigwardaw il-kontroll tal-mases/volumi medji u d-devjazzjonijiet massimi, it-testijiet mekkaniċi, fiżiċi, id-dehra viżwali, karatteristiċi fiżiċi bħall-pH jew id-daqs tal-partiċelli. Għal kull waħda minn dawk il-karatteristiċi, l-applikant għandu jispeċifika l-istandards u l-kriterji ta' aċċettazzjoni.

(2) Il-kundizzjonijiet tat-testijiet, fejn ikun xieraq, it-tagħmir/apparat użat u l-istandards għandhom ikunu deskritti f'dettall suffiċjenti kull meta ma jkunux mogħtija fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru; l-istess għandu japplika f'każijiet fejn il-metodi preskritti minn dawn il-farmakopej ma japplikawx.

II. 2E2. **Identifikazzjoni u assaġġ tas-sustanza(i) attiva(i)**

(1) L-identifikazzjoni u l-assaġġ tas-sustanza(i) attiva(i) għandhom jitwettqu f'kampjun rappreżentattiv mil-lott tal-produzzjoni jew f'għadd ta' unitajiet tad-dożaġġ analizzati individwalment.

(2) Sakemm ma jkunx hemm ġustifikazzjoni xierqa, id-devjazzjoni massima aċċettabbli fil-kontenut tas-sustanza attiva tal-prodott lest ma għandhiex taqbeż ± 5 % fil-ħin tal-manifattura.

(3) F'ċerti każijiet ta' taħlitiet partikolarment kumplessi, fejn l-assaġġ ta' sustanzi attivi li jkunu numerużi ħafna jew preżenti f'ammonti baxxi ħafna jkun jeħtieġ investigazzjoni kumplessa li diffiċli titwettaq fir-rigward ta' kull lott tal-produzzjoni, l-assaġġ ta' sustanza attiva waħda jew aktar fil-prodott lest jista' jitħalla barra, bil-kundizzjoni ċara li dawk l-assaġġi jsiru fi stadji intermedji fil-proċess tal-produzzjoni. Dik it-teknika simplifikata ma tistax tiġi estiża għall-karatterizzazzjoni tas-sustanzi kkonċernati. Hija għandha tiġi supplimentata b'metodu ta' evalwazzjoni kwantitattiva, li jippermetti lill-awtorità kompetenti li jkollha l-konformità tal-prodott mediċinali mal-ispeċifikazzjoni tiegħu vverifikata wara li jkun tqiegħed fis-suq.

(4) Assaġġ bijoloġiku *in vivo* jew *in vitro* għandu jkun obbligatorju meta l-metodi fiżikokimiċi ma jkunux jistgħu jipprovdu informazzjoni adegwata dwar il-kwalità tal-prodott. Assaġġ bħal dan għandu, kull meta jkun possibbli, jinkludi materjali ta' referenza u analiżi statistika li jippermettu l-kalkolu tal-limiti ta' kunfidenza. Meta dawk it-testijiet ma jkunux jistgħu jitwettqu fuq il-prodott lest, huma jistgħu jitwettqu fi stadju intermedju, kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-manifattura.

(5) Għandhom jiġu indikati l-livelli massimi aċċettabbli tal-prodotti ta' degradazzjoni individwali u totali immedjatament wara l-manifattura. Għandu jiġi ppreżentat ir-raġunament għall-inklużjoni jew l-esklużjoni tal-prodotti ta' degradazzjoni fl-ispeċifikazzjoni.

II. 2E3. **Identifikazzjoni u assaġġ tal-komponenti tal-eċċipjenti**

Test ta' identifikazzjoni u test tal-limitu massimu u minimu għandhom ikunu obbligatorji għal kull preservattiv antimikrobiku individwali u għal kwalunkwe eċċipjent li jista' jaffettwa l-bijodisponibbiltà tas-sustanza attiva, sakemm il-bijodisponibbiltà ma tkunx garantita b'testijiet xierqa oħra. Test ta' identifikazzjoni u test tal-limitu massimu għandhom ikunu obbligatorji għal kwalunkwe antiossidant u għal kwalunkwe eċċipjent li jista' jaffettwa ħażin il-funzjonijiet fiżjoloġiċi, b'test tal-limitu minimu jiġi inkluż ukoll għall-antiossidanti fil-ħin tar-rilaxx.

II. 2E4. **Kontrolli mikrobijoloġiċi**

Id-dettalji tat-testijiet mikrobijoloġiċi, bħall-isterilità u l-endotossini batteriċi, għandhom jiġu inklużi fid-dettalji analitiċi kull meta dawk it-testijiet ikunu jridu jitwettqu bħala rutina sabiex tiġi verifikata l-kwalità tal-prodott.

II. 2E5. **Konsistenza minn lott għall-ieħor**

Sabiex jiġi żgurat li l-kwalità tal-prodott tkun konsistenti minn lott għall-ieħor u biex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjoni, għandha tiġi pprovduta *data* dwar il-lott li tagħti r-riżultati għat-testijiet kollha mwettqa b'mod ġenerali fuq [3] lottijiet immanifatturati fis-sit(i) tal-manifattura propost(i) skont il-proċess ta' produzzjoni deskritt.

II. 2E6. **Kontrolli oħra**

Għandu jiġi kkontrollat kwalunkwe test ieħor meqjus neċessarju biex tiġi kkonfermata l-kwalità tal-prodott mediċinali.

II.2F. **Test tal-istabbiltà**

II.2F1. **Sustanza(i) attiva(i)**

(1) Għandhom jiġu speċifikati perjodu ta' ttestjar mill-ġdid u l-kundizzjonijiet tal-ħżin għas-sustanza attiva ħlief meta l-manifattur tal-prodott lest jerġa' jittestja kompletament is-sustanza attiva immedjatament qabel l-użu tagħha fil-manifattura tal-prodott lest.

(2) Għandha tiġi ppreżentata *data* dwar l-istabbiltà biex tipprovdi evidenza dwar kif il-kwalità ta' sustanza attiva tvarja maż-żmien taħt l-influwenza ta' varjetà ta' fatturi ambjentali u biex tappoġġa l-perjodu ta' ttestjar mill-ġdid u l-kundizzjonijiet tal-ħżin definiti, jekk applikabbli. Għandhom jiġu ppreżentati t-tip ta' studji tal-istabbiltà mwettqa, il-protokolli użati, il-proċeduri analitiċi użati u l-validazzjoni tagħhom flimkien mar-riżultati dettaljati.

(3) Meta jkun disponibbli ċertifikat ta' idoneità għas-sustanza attiva mis-sors propost u dan jispeċifika perjodu ta' ttestjar mill-ġdid u l-kundizzjonijiet tal-ħżin, id-*data* dwar l-istabbiltà għas-sustanza attiva minn dak is-sors tista' tiġi sostitwita b'referenza għaċ-ċertifikat validu tal-idoneità.

(4) Fejn jiġi ppreżentat Master File tas-Sustanza Attiva mis-sors propost u dan jispeċifika d-*data* dwar l-istabbiltà, l-informazzjoni dettaljata dwar l-istabbiltà għas-sustanza attiva minn dak is-sors tista' tiġi sostitwita b'referenza għall-Master File tas-Sustanza Attiva.

II.2F2. **Prodott lest**

(1) Għandha tingħata deskrizzjoni tal-investigazzjonijiet li bihom ikunu ġew determinati l-perjodu ta' stabilità, il-kundizzjonijiet tal-ħżin rakkomandati u l-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem il-ħajja fuq l-ixkaffa proposta mill-applikant.

(2) Għandhom jiġu ppreżentati t-tip ta' studji tal-istabbiltà mwettqa, il-protokolli użati, il-proċeduri analitiċi użati u l-validazzjoni tagħhom flimkien mar-riżultati dettaljati.

(3) Meta prodott lest ikun jeħtieġ rikostituzzjoni jew dilwizzjoni qabel l-għoti, ikunu meħtieġa dettalji tal-ħajja fuq l-ixkaffa proposta u l-ispeċifikazzjoni għall-prodott rikostitwit/dilwit, appoġġati b'*data* rilevanti dwar l-istabbiltà.

(4) Fil-każ ta' kontenituri b'ħafna doži, fejn ikun rilevanti, għandha tiġi ppreżentata d-*data* dwar l-istabbiltà biex tiġġustifikaħajja fuq l-ixkaffa għall-prodott wara li jkun ittaqqab jew infetaħ għall-ewwel darba u għandha tiġi definita speċifikazzjoni waqt l-użu.

(5) Meta prodott lest jista' jwassal għal prodotti ta' degradazzjoni, l-applikant għandu jiddikjara dawk il-prodotti u jindika l-metodi ta' identifikazzjoni u l-proċeduri ta' ttestjar użati.

(6) Meta d-*data* dwar l-istabbiltà turi li l-assaġġ tas-sustanza attiva jonqos mal-ħżin, id-deskrizzjoni tat-testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest għandha tinkludi, fejn ikun xieraq, l-investigazzjoni kimika u, jekk ikun meħtieġ, l-investigazzjoni tossikofarmakoloġika tal-bidliet li tkun għaddiet minnhom din is-sustanza, u possibbilment il-karatterizzazzjoni u/jew l-assaġġ tal-prodotti ta' degradazzjoni.

(7) Għandu jiġi indikat u ġġustifikat il-livell massimu aċċettabbli tal-prodotti ta' degradazzjoni individwali u totali fit-tmiem tal-ħajja fuq l-ixkaffa.

(8) Abbażi tar-riżultati tat-testijiet tal-istabbilità, it-testijiet u l-kriterji ta' aċċettazzjoni tagħhom, li jitwettqu fuq il-prodott lest matul il-ħajja fuq l-ixkaffa għandhom jiġu elenkati u ġustifikati.

(9) Il-konklużjonijiet għandhom jinkludu r-riżultati tal-analiżijiet, li jiġġustifikaw il-perjodu propost ta' stabbilità u jekk ikun xieraq, il-ħajja fuq l-ixkaffa waqt l-użu, fil-kundizzjonijiet tal-ħżin rakkomandati.

(10) Barra minn hekk, għall-prodotti mediċinali veterinarji maħsuba biex jiġu inkorporati fl-għalf, għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-istabbilità u l-ħajja fuq l-ixkaffa proposta wara l-inkorporazzjoni fl-għalf. Għandha tiġi pprovduta wkoll speċifikazzjoni għall-għalf medikat immanifatturat bl-użu ta' dawk il-prodotti mediċinali veterinarji skont l-istruzzjonijiet rakkomandati għall-użu.

II.2G. **Informazzjoni oħra**

L-informazzjoni relatata mal-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju li mhijiex koperta xi mkien ieħor f'din il-Parti tista' tiġi inkluża fil-fajl taħt dan il-punt.

II.3 ***Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)***

(1) Kull rapport ta' studju għandu jinkludi:

(a) kopja tal-pjan tal-istudju (protokoll);

(b) dikjarazzjoni ta' konformità mal-prattika tajba tal-laboratorju, fejn applikabbli;

(c) deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati;

(d) deskrizzjoni u ġustifikazzjoni tas-sistema tat-test;

(e) deskrizzjoni tar-riżultati miksuba, f'dettall suffiċjenti, biex tippermetti li r-riżultati jkunu jistgħu jiġu evalwati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur;

(f) analiżi statistika tar-riżultati fejn ikun xieraq;

(g) diskussjoni tar-riżultati, b'kumment dwar il-livelli ta' effetti osservati u mhux osservati, u dwar kwalunkwe riżultat mhux tas-soltu;

(h) l-isem tal-laboratorju;

(i) l-isem tad-direttur tal-istudju;

(j) il-firma u d-data;

(k) il-post u l-perjodu ta' żmien li matulu sar l-istudju;

(l) il-kjavi għall-abbrevjazzjonijiet u l-kodiċijiet, irrispettivament minn jekk ikunux aċċettati internazzjonalment jew le;

(m) deskrizzjoni tal-proċeduri matematiċi u statistiċi.

(2) L-istudji ppubblikati jistgħu jiġu aċċettati jekk ikun fihom ammont suffiċjenti ta' *data* u dettalji suffiċjenti biex jippermettu valutazzjoni indipendenti. It-tekniki sperimentali għandhom jiġu deskritti f'dettall tali li jkunu jistgħu jiġu riprodotti, u l-investigatur għandu jistabbilixxi l-validità tagħhom. Is-sommarji ta' studji li għalihom ma jkunux disponibbli rapporti dettaljati m'għandhomx jiġu aċċettati bħala dokumentazzjoni valida. Meta s-sustanza tkun ġiet evalwata qabel għall-istabbiliment tal-limitu massimu ta' residwi ("MRL") biex jiġu indirizzati ċerti rekwiżiti tas-sigurtà, tista' ssir referenza għar-rapporti pubbliċi Ewropej ta' valutazzjoni tal-MRLs ("EPMARs"). Meta ssir referenza għall-EPMAR, ma jkunx hemm bżonn li jiġu ppreżentati studji diġà evalwati bħala parti mill-evalwazzjoni tal-MRL; għandhom jiġu pprovduti biss l-istudji ġodda mhux disponibbli għall-valutazzjoni tal-MRL. Jekk ir-rotta tal-esponiment (pereżempju, għall-utent) ma tkunx identika għar-rotta użata skont ir-Regolament tal-Kummissjoni (UE) 2018/782 ([5]), jistgħu jkunu meħtieġa studji ġodda.

II.3 A. **Testijiet dwar is-sigurtà**

(1) Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà għandha tkun adegwata għall-valutazzjoni ta':

(a) it-tossiċità potenzjali tal-prodott mediċinali veterinarju u kwalunkwe effett perikoluż jew mhux mixtieq fl-ispeċi fil-mira, li jista' jseħħ fil-kundizzjonijiet proposti tal-użu;

([5]) Ir-Regolament tal-Kummissjoni (UE) 2018/782 tad-29 ta' Mejju 2018 li jistabbilixxi l-prinċipji metodoloġiċi għall-valutazzjoni tar-riskju u għar-rakkomandazzjonijiet dwar il-ġestjoni tar-riskju msemmija fir-Regolament (KE) Nru 470/2009 (ĠU L 132, 30.5.2018, p. 5).

(b) ir-riskji potenzjali li jistgħu jirriżultaw mill-esponiment tal-bnedmin għall-prodott mediċinali veterinarju, pereżempju, waqt l-għoti tiegħu lill-annimal;

(c) ir-riskji potenzjali għall-ambjent li jirriżultaw mill-użu tal-prodott mediċinali veterinarju.

(2) F'xi każijiet jista' jkun meħtieġ li jiġu ttestjati l-metaboliti tal-kompost oriġinarju meta dawn jirrappreżentaw ir-residwi ta' tħassib.

(3) Eċċipjent użat għall-ewwel darba fi prodott mediċinali veterinarju jew b'rotta ġdida ta' amministrazzjoni għandu jiġi ttrattat bl-istess mod bħal sustanza attiva.

II.3A1. **Identifikazzjoni preċiża tal-prodott u tas-sustanza(i) attiva(i) tiegħu**

(a) id-Denominazzjoni Internazzjonali Komuni (INN);

(b) l-Isem tal-Unjoni Internazzjonali tal-Kimika Pura u Applikata (IUPAC);

(c) in-numru tal-Chemical Abstract Service (CAS);

(d) il-klassifikazzjoni terapewtika, farmakoloġika u kimika;

(e) is-sinonimi u l-abbrevjazzjonijiet;

(f) il-formula strutturali;

(g) il-formula molekulari,

(h) il-piż molekulari;

(i) il-grad ta' purità;

(j) il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-impuritajiet;

(k) deskrizzjoni tal-proprjetajiet fiżiċi:

(i) il-punt tat-tidwib,

(ii) il-punt tat-togħlija,

(iii) il-pressjoni tal-fwar,

(iv) is-solubilità fl-ilma u s-solventi organiċi espressi f'g/l, b'indikazzjoni tat-temperatura,

(v) id-densità,

(vi) ir-rifrazzjoni tad-dawl, ir-rotazzjoni ottika, eċċ.;

(l) il-formulazzjoni tal-prodott.

II.3A2. **Farmakoloġija**

(1) L-istudji farmakoloġiċi huma ta' importanza fundamentali biex jiġu ċċarati l-mekkaniżmi li bihom il-prodott mediċinali veterinarju jipproduċi l-effetti terapewtiċi tiegħu, u għalhekk għandhom jiġu inklużi l-istudji farmakoloġiċi li jitwettqu fuq speċijiet ta' annimali sperimentali u fuq speċijiet ta' annimali fil-mira. Tista' ssir kontroreferenza, jekk applikabbli, għall-istudji ppreżentati fil-Parti 4 tal-fajl.

(2) Meta prodott mediċinali veterinarju jipproduċi effetti farmakoloġiċi fin-nuqqas ta' rispons tossiku, jew b'doża aktar baxxi minn dawk meħtieġa biex tiġi kkawżata t-tossiċità, dawk l-effetti farmakoloġiċi għandhom jiġu kkunsidrati matul l-evalwazzjoni tas-sigurtà għall-utent tal-prodott mediċinali veterinarju.

(3) Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà għandha dejjem tkun preċeduta mid-dettalji tal-investigazzjonijiet farmakoloġiċi mwettqa fuq annimali tal-laboratorju u l-informazzjoni rilevanti kollha osservata matul l-istudji kliniċi fuq l-annimal fil-mira.

II.3A2.1 **Farmakodinamika**

Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-mekkaniżmu ta' azzjoni tas-sustanza(i) attiva(i), flimkien ma' informazzjoni dwar l-effetti farmakodinamiċi primarji u sekondarji sabiex tgħin fil-fehim ta' kwalunkwe effett avvers fl-istudji fuq l-annimali. Ir-rappurtar dettaljat tal-proprjetajiet farmakodinamiċi relatati mal-effett terapewtiku għandu jiġi rrappurtat fil-Parti 4 A tal-fajl.

II.3A2.2 **Farmakokinetika**

Għandha tiġi pprovduta *data* dwar id-destin tas-sustanza attiva u tal-metaboliti tagħha fl-annimali tal-laboratorju, li tkopri l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eskrezzjoni (ADME). Id-*data* għandha tkun relatata mas-sejbiet dwar id-doża/effett fl-istudji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi, biex jiġi determinat l-esponiment adegwat.

II.3A3. **Tossikoloġija**

(1) Id-dokumentazzjoni dwar it-tossikoloġija għandha ssegwi l-gwida ppubblikata mill-Aġenzija dwar l-approċċ ġenerali għall-ittestjar u l-gwida dwar studji partikolari. Ġeneralment, l-istudji dwar it-tossiċità għandhom jitwettqu bis-sustanza(i) attiva(i), u mhux bil-prodott ifformulat, sakemm ma jkunx meħtieġ speċifikament mod ieħor.

(2) L-istudji fuq l-annimali għandhom jitwettqu f'razez stabbiliti ta' annimali tal-laboratorju li għalihom (preferibbilment) tkun disponibbli *data* storika.

(3) Tossiċità b'doża waħda

L-istudji dwar it-tossiċità b'doża waħda jistgħu jintużaw biex ibassru:

(a) l-effetti possibbli ta' doża eċċessiva akuta fl-ispeċi fil-mira;

(b) l-effetti possibbli ta' amministrazzjoni aċċidentali lill-bnedmin;

(c) id-dożi li jistgħu jintużaw b'mod utli fl-istudji b'dożi ripetuti.

L-istudji dwar it-tossiċità b'doża waħda għandhom jiżvelaw l-effetti tossiċi akuti tas-sustanza u ż-żmien għall-bidu u r-remissjoni tagħhom.

L-istudji li għandhom jitwettqu għandhom jintgħażlu bil-ħsieb li tiġi pprovduta informazzjoni dwar is-sigurtà tal-utent, pereżempju, jekk ikun antiċipat esponiment sostanzjali permezz ta' inalazzjoni jew kuntatt dermali tal-utent tal-prodott mediċinali veterinarju, għandhom jiġu studjati dawk ir-rotot ta' esponiment.

(4) Tossiċità b'doża ripetuta

It-testijiet tat-tossiċità b'dożi ripetuti huma maħsuba biex jiżvelaw kwalunkwe bidla fiżjoloġika u/jew patoloġika kkawżata mill-għoti ripetut tas-sustanza attiva jew ta' kombinazzjoni tas-sustanzi attivi taħt eżami, u biex jiddeterminaw kif dawk il-bidliet huma relatati mad-dożaġġ.

Studju dwar it-tossiċità b'doża ripetuta fi speċi waħda ta' annimal sperimentali normalment għandu jkun biżżejjed. Dan l-istudju jista' jiġi sostitwit bi studju mwettaq fl-annimal fil-mira. Il-frekwenza u r-rotta ta' amministrazzjoni, u t-tul tal-istudju għandhom jintgħażlu b'kont meħud tal-kundizzjonijiet proposti tal-użu kliniku u/jew tal-esponiment tal-utent. L-applikant għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu għall-firxa u t-tul tal-istudji u d-dożaġġi magħżula.

(5) Tolleranza fl-ispeċi fil-mira

Għandu jiġi pprovdut sommarju ta' kwalunkwe sinjal ta' intolleranza li jkun ġie osservat matul l-istudji mwettqa, normalment bil-formulazzjoni finali, fl-ispeċi fil-mira skont ir-rekwiżiti tal-Parti II.4A4 (Tolleranza fl-ispeċi fil-mira). Għandhom jiġu identifikati l-istudji kkonċernati, id-dożaġġi li bihom tkun seħħet l-intolleranza, u l-ispeċijiet u r-razez ikkonċernati. Għandhom jiġu pprovduti wkoll id-dettalji ta' kwalunkwe bidla fiżjoloġika mhux mistennija. Ir-rapporti sħaħ ta' dawk l-istudji għandhom jiġu inklużi fil-Parti 4 tal-fajl.

(6) Tossiċità riproduttiva li tinkludi t-tossiċità tal-iżvilupp

Studju tal-effetti fuq ir-riproduzzjoni

Għall-prodotti maħsuba biex jintużaw f'annimali għat-tnissil, għandhom jiġu pprovduti studji dwar is-sigurtà riproduttiva f'konformità mal-VICH GL43. Mhumiex mistennija studji dwar it-tossiċità riproduttiva f'annimali tal-laboratorju għall-evalwazzjoni tal-effetti fuq l-utent.

(7) Studju tat-tossiċità tal-iżvilupp

Għall-evalwazzjoni tal-effetti fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira, mhumiex meħtieġa studji dwar it-tossiċità tal-iżvilupp għal prodotti maħsuba biss biex jintużaw f'annimali mhux għat-tnissil. Għal prodotti oħra, għandu jsir studju dwar it-tossiċità tal-iżvilupp f'mill-anqas speċi waħda, li tista' tkun l-ispeċi fil-mira. Għandu jingħata sommarju hawnhekk jekk l-istudju jitwettaq fl-ispeċijiet fil-mira, u r-rapport sħiħ tal-istudju għandu jiġi inkluż fil-Parti 4 tal-fajl.

Għall-evalwazzjoni tas-sigurtà tal-utent, għandu jsir ittestjar standard tat-tossiċità tal-iżvilupp skont it-testijiet standard ibbażati fuq gwida stabbilita (inkluża l-VICH GL32 u t-testijiet tal-OECD) fil-każijiet kollha fejn jista' jkun mistenni esponiment sinifikanti tal-utent.

(8) Ġenotossiċità

Għandhom jitwettqu testijiet għall-potenzjal ġenotossiku biex jiġu żvelati l-bidliet li sustanza tista' tikkawża fil-materjal ġenetiku taċ-ċelloli. Kwalunkwe sustanza maħsuba biex tiġi inkluża fi prodott mediċinali veterinarju għall-ewwel darba għandha tiġi valutata għall-proprjetajiet ġenotossiċi.

Għandha titwettaq sensiela standard ta' testijiet tal-ġenotossiċità skont testijiet standard ibbażati fuq gwida stabbilita (inklużi l-VICH GL23 u t-testijiet tal-OECD) fuq is-sustanza(i) attiva(i).

(9) Karċinoġeniċità

Id-deċiżjoni dwar jekk ikunx meħtieġ ittestjar tal-karċinoġeniċità għandha tqis ir-riżultati tat-testijiet tal-ġenotossiċità, ir-relazzjonijiet bejn l-istruttura u l-attività u s-sejbiet f'testijiet tat-tossiċità b'doża ripetuti li jistgħu juru l-potenzjal għal bidliet iper-/neoplastiċi.

Għandha tiġi kkunsidrata kwalunkwe speċifiċità magħrufa għall-ispeċi tal-mekkaniżmu ta' tossiċità, kif ukoll kwalunkwe differenza fil-metaboliżmu bejn l-ispeċi tat-test, l-ispeċi ta' annimal fil-mira, u l-bnedmin.

L-ittestjar tal-karċinoġeniċità għandu jitwettaq skont testijiet standard ibbażati fuq gwida stabbilita (inklużi l-VICH GL28 u t-testijiet tal-OECD).

(10) Eċċezzjonijiet

Meta prodott mediċinali veterinarju jkun maħsub għal użu topiku, l-assorbiment sistemiku għandu jiġi investigat fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira. Jekk jiġi ppruvat li l-assorbiment sistemiku jkun negliġibbli, it-testijiet tat-tossiċità b'doża ripetuta, it-testijiet għat-tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp u t-testijiet tal-karċinoġeniċità jistgħu jitħallew barra, sakemm:

(a) fil-kundizzjonijiet maħsuba tal-użu, wieħed jistenna l-inġestjoni orali tal-prodott mediċinali veterinarju mill-annimal, jew

(b) fil-kundizzjonijiet maħsuba tal-użu, wieħed jistenna l-esponiment orali tal-utent tal-prodott mediċinali veterinarju.

II.3A4. **Rekwiżiti oħrajn**

II.3A.4.1 **Studji speċjali**

Għal gruppi partikolari ta' sustanzi jew jekk l-effetti osservati waqt studji b'doża ripetuti fl-annimali jinkludu bidliet indikattivi ta', pereżempju, immunotossiċità, newrotossiċità jew disfunzjoni endokrinali, għandu jkun meħtieġ ittestjar ulterjuri, pereżempju, studji ta' sensitizzazzjoni jew testijiet ta' newrotossiċità ttardjata. Skont in-natura tal-prodott, jista' jkun meħtieġ li jsiru studji addizzjonali biex jiġi valutat il-mekkaniżmu sottostanti tal-effett tossiku jew il-potenzjal ta' irritazzjoni.

Għall-prodotti li għalihom jista' jkun hemm esponiment għall-ġilda u l-għajnejn, għandhom jiġu pprovduti studji dwar l-irritazzjoni u s-sensitizzazzjoni. Dawk l-istudji għandhom jitwettqu bil-formulazzjoni finali.

Fit-tfassil ta' dawn l-istudji u fl-evalwazzjoni tar-riżultati tagħhom għandhom jiġu kkunsidrati l-istat tal-aħħar għarfien xjentifiku u l-gwida stabbilita.

II.3A.4.2. **Osservazzjonijiet fil-bnedmin**

Għandha tiġi pprovduta informazzjoni li turi jekk is-sustanzi farmakoloġikament attivi tal-prodott mediċinali veterinarju jintużawx bħala prodotti mediċinali fit-terapija tal-bniedem. Jekk dan ikun il-każ, għandha ssir kumpilazzjoni tal-effetti kollha osservati (inklużi r-reazzjonijiet avversi) fil-bnedmin u tal-kawża tagħhom, sa fejn dawn jistgħu jkunu importanti għall-valutazzjoni tas-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju, u fejn ikun xieraq jiġu inklużi r-riżultati mill-istudji ppubblikati; meta l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji ma jintużawx jew ma jkunux għadhom jintużaw bħala prodotti mediċinali fit-terapija tal-bniedem, għandhom jingħataw ir-raġunijiet, jekk ikunu disponibbli għall-pubbliku.

II.3 A.4.3. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fil-bnedmin**

Ir-rekwiżiti tad-*data* deskritti f'dan il-punt huma relatati ma' sustanzi antibatteriċi u jistgħu ma jkunux applikabbli b'mod sħiħ għal tipi oħra ta' antimikrobiċi (jiġifieri antivirali, antifungali u aġenti antiprotożoarji) għalkemm, fil-prinċipju, ir-rekwiżiti jistgħu jiġu segwiti, fejn applikabbli.

Għal dawk il-prodotti hija neċessarja *data* dwar it-tfaċċar potenzjali ta' batterji reżistenti jew id-determinanti tar-reżistenza ta' rilevanza għas-saħħa tal-bniedem u li jkunu assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji. Il-mekkaniżmu tal-iżvilupp u tal-għażla ta' din ir-reżistenza huwa partikolarment importanti f'dan ir-rigward. Fejn ikun meħtieġ, l-applikant għandu jipproponi miżuri biex jiġi limitat l-iżvilupp ta' reżistenza mill-użu maħsub tal-prodott mediċinali veterinarju.

Id-*data* dwar ir-reżistenza rilevanti għall-użu kliniku tal-prodott fl-annimali fil-mira għandha tiġi indirizzata skont il-Parti II.4A2. Fejn ikun rilevanti, għandha ssir kontroreferenza għad-*data* stabbilita fil-Parti II.4A2.

(1) Fil-każ tal-annimali li jipproduċu l-ikel, il-valutazzjoni tar-riskju għandha tindirizza:

(a) l-identifikazzjoni ta' batterji reżistenti jew ta' determinanti tar-reżistenza li jistgħu jkunu assoċjati ma' mard tal-bniedem (batterji żoonotiċi u/jew kommensali) u jintgħażlu bl-użu tal-prodott mediċinali veterinarju antimikrobiku fl-annimali fil-mira (identifikazzjoni tal-periklu);

(b) il-probabbiltà ta' rilaxx tal-periklu(i) identifikat(i) mill-ispeċi ta' annimal fil-mira bħala riżultat tal-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jkun qed jiġi eżaminat;

(c) il-probabbiltà ta' esponiment sussegwenti tal-bniedem għall-periklu(i) identifikat(i) permezz tal-ikel jew permezz ta' kuntatt dirett, u l-konsegwenzi li jirriżultaw (effetti avversi fuq is-saħħa) għas-saħħa tal-bniedem. Hemm gwida disponibbli fil-VICH GL27 u fl-EU GLs.

(2) Għall-annimali tal-kumpanija, il-konsiderazzjoni tar-riskju għas-saħħa tal-bniedem jew għas-saħħa pubblika għandha tindirizza:

(a) l-identifikazzjoni ta' batterji reżistenti jew ta' determinanti tar-reżistenza li jistgħu jkunu assoċjati ma' mard tal-bniedem u jintgħażlu bl-użu tal-prodott mediċinali veterinarju antimikrobiku fl-annimali fil-mira;

(b) stima tal-esponiment tal-batterji żoonotiċi u kommensali fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira abbażi tal-kundizzjonijiet tal-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jkun qed jiġi eżaminat;

(c) il-konsiderazzjoni tal-esponiment sussegwenti tal-bniedem għar-reżistenza għall-antimikrobiċi (AMR), u l-konsegwenzi li jirriżultaw għas-saħħa tal-bniedem.

(3) Għandha tiġi indirizzata r-reżistenza fl-ambjent.

II.3A5. **Sigurtà tal-utent**

Din it-taqsima għandha tinkludi valutazzjoni tal-effetti misjuba fil-Parti II.3 A sa II.3A4 u torbotha mat-tip u l-firxa ta' esponiment tal-bniedem għall-prodott bil-għan li jiġu fformulati twissijiet xierqa għall-utent u miżuri oħra għall-ġestjoni tar-riskju.

Is-sigurtà tal-utent għandha tiġi indirizzata skont il-linji gwida tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP).

II.3A6. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali**

(1) Għandha titwettaq valutazzjoni tar-riskju ambjentali biex jiġu valutati l-effetti potenzjali ta' ħsara li l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju jista' jikkawża lill-ambjent u biex jiġi identifikat ir-riskju ta' tali effetti. Il-valutazzjoni għandha tidentifika wkoll kwalunkwe miżura ta' prekawzjoni li tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas dan ir-riskju.

(2) Din il-valutazzjoni tikkonsisti minn żewġ fażijiet. L-ewwel fażi tal-valutazzjoni għandha dejjem titwettaq. Id-dettalji tal-valutazzjoni għandhom jiġu pprovduti skont il-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Din għandha tindika l-esponiment potenzjali tal-ambjent għall-prodott u l-livell ta' riskju assoċjat ma' kwalunkwe esponiment bħal dan, billi jitqiesu b'mod partikolari l-elementi li ġejjin:

(a) l-ispeċijiet ta' annimali fil-mira, u l-mudell propost tal-użu;

(b) il-metodu ta' amministrazzjoni, b'mod partikolari kemm ikun probabbli li l-prodott jidħol direttament fis-sistemi ambjentali;

(c) l-eskrezzjoni possibbli tal-prodott, is-sustanzi attivi tiegħu jew il-metaboliti rilevanti fl-ambjent mill-annimali ttrattati; il-persistenza f'dawn l-eskrementi;

(d) ir-rimi ta' prodott mediċinali veterinarju mhux użat jew prodott ieħor ta' skart.

(3) Fit-tieni fażi, għandha ssir aktar investigazzjoni speċifika tad-destin u l-effetti tal-prodott fuq ekosistemi partikolari, skont il-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Għandhom jiġu kkunsidrati l-firxa tal-esponiment tal-prodott għall-ambjent, u l-informazzjoni disponibbli dwar il-proprjetajiet fiżiċi/kimiċi, farmakoloġiċi u/jew tossikoloġiċi tas-sustanza(i) kkonċernata(i), inklużi l-metaboliti fil-każ ta' riskju mhux identifikat, li tkun inkisbet matul it-twettiq tat-testijiet u l-provi l-oħra meħtieġa minn dan ir-Regolament.

(4) Fil-każ ta' prodotti maħsuba għal speċijiet li jipproduċu l-ikel, is-sustanzi persistenti, bijoakkumulattivi u tossiċi (PBT) jew persistenti ħafna u bijoakkumulattivi ħafna (vPvB) għandhom jiġu kklassifikati skont il-kriterji fl-Anness XIII tar-Regolament (KE) Nru 1907/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([6]) (ir-Regolament REACH) u valutati skont il-gwida għall-valutazzjoni PBT u vPvB tas-sustanzi fil-mediċini veterinarji ppubblikata mill-Aġenzija.

II.3B. **Testijiet tar-residwi**

(1) Għall-finijiet ta' dan il-punt, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet tar-Regolament (KE) Nru 470/2009.

(2) L-għan li jiġi studjat it-tnaqqis tar-residwi mit-tessut li jittiekel jew mill-bajd, il-ħalib u l-għasel (ix-xama', jekk ikun xieraq) derivati minn annimali ttrattati huwa li jiġi stabbilit f'liema kundizzjonijiet u sa liema punt ir-residwi jistgħu jippersistu f'oġġetti tal-ikel prodotti minn dawk l-annimali. Barra minn hekk, l-istudji għandhom jippermettu d-determinazzjoni ta' perjodu tal-irtirar.

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

(a) sa fejn, u għal kemm żmien ir-residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew il-metaboliti tiegħu jippersistu fit-tessuti li jittieklu tal-annimal ittrattat jew fil-ħalib, il-bajd u/jew l-għasel (ix-xama', jekk ikun xieraq) miksuba minnu;

(b) li sabiex jiġi evitat kwalunkwe riskju għas-saħħa tal-konsumatur ta' oġġetti tal-ikel minn annimali ttrattati, huwa possibbli li jiġu stabbiliti perjodi realistiċi tal-irtirar li jistgħu jiġu osservati f'kundizzjonijiet prattiċi ta' biedja;

(c) li l-metodi analitiċi użati fl-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi jkunu validati b'mod suffiċjenti biex jipprovdu l-garanziji neċessarji li d-*data* ppreżentata dwar ir-residwi hija adatta bħala bażi għal perjodu tal-irtirar.

II.3B1. **Identifikazzjoni tal-prodott**

Għandha tiġi pprovduta identifikazzjoni tal-prodott(i) mediċinali veterinarju(i) użat(i) fl-ittestjar, li tinkludi:

(a) il-kompożizzjoni;

(b) ir-riżultati tat-testijiet fiżiċi u kimiċi (potenza u purità) għal-lott(ijiet) rilevanti;

(c) l-identifikazzjoni tal-lott.

II.3B2. **Tnaqqis tar-residwi (metaboliżmu u kinetika tar-residwi)**

(1) L-għan ta' dawn l-istudji, li jkejlu r-rata li biha r-residwi jonqsu fl-annimal fil-mira wara l-aħħar għoti tal-prodott mediċinali veterinarju, huwa li jippermettu d-determinazzjoni tal-perjodi tal-irtirar neċessarji biex jiġi żgurat li ma jkun hemm l-ebda residwu li jista' jikkostitwixxi periklu għall-konsumaturi fl-oġġetti tal-ikel miksuba mill-annimali ttrattati.

([6]) Ir-Regolament (KE) Nru 1907/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-18 ta' Diċembru 2006 dwar ir-Reġistrazzjoni, il-Valutazzjoni, l-Awtorizzazzjoni u r-Restrizzjoni ta' Sustanzi Kimiċi (REACH), li jistabbilixxi Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi, li jemenda d-Direttiva 1999/45/KE u li jħassar ir-Regolament (KEE) Nru 793/93 tal-Kunsill u r-Regolament (KE) Nru 1488/94 tal-Kummissjoni kif ukoll id-Direttiva 76/769/KEE tal-Kunsill u d-Direttivi 91/155/KEE, 93/67/KEE, 93/105/KE u 2000/21/KE tal-Kummissjoni (ĠU L 396, 30.12.2006, p. 1).

(2) Għandu jiġi rrappurtat l-istatus attwali tal-MRL għall-komponenti tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ispeċi fil-mira rilevanti.

(3) Il-livelli tar-residwi preżenti għandhom jiġu determinati f'għadd suffiċjenti ta' punti ta' żmien wara li l-annimali tat-test ikunu rċevew id-doża finali tal-prodott mediċinali veterinarju. L-istudji fuq il-mammiferi u t-tjur għandhom jitwettqu skont il-VICH GL48 u linji gwida rilevanti oħra. L-istudji dwar ir-residwi fl-għasel għandhom jitwettqu skont il-VICH GL56 u l-istudji dwar it-tnaqqis fl-ispeċijiet akkwatiċi skont il-VICH GL57.

(4) Fuq il-bażi tal-evalwazzjoni, għandu jiġi indirizzat ir-raġunament għall-perjodu tal-irtirar propost.

II.3B3. **Metodu analitiku tar-residwi**

L-istudju (studji) dwar it-tnaqqis tar-residwi, il-metodi analitiċi u l-validazzjoni tiegħu (tagħhom) għandhom jitwettqu skont il-VICH GL49.

Il-metodu analitiku għandu jikkunsidra l-istat tal-għarfien xjentifiku u tekniku fil-mument li tiġi ppreżentata l-applikazzjoni.

II.4. ***Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))***

II.4 A. **Studji prekliniċi**

L-istudji prekliniċi għandhom l-għan li jinvestigaw is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott fl-annimali fil-mira u huma meħtieġa li jistabbilixxu l-attività farmakoloġika, il-proprjetajiet farmakokinetiċi, id-doża u l-intervall tad-dożaġġ, ir-reżistenza (jekk applikabbli) u t-tolleranza tal-prodott tal-annimali fil-mira.

II.4A1. **Farmakoloġija**

II.4 A.1.1. **Farmakodinamika**

(1) Għandhom jiġu kkaratterizzati l-effetti farmakodinamiċi tas-sustanza(i) attiva(i) inkluża/inklużi fil-prodott mediċinali veterinarju.

(2) Il-mod ta' azzjoni u l-effetti farmakoloġiċi li fuqhom tkun ibbażata l-applikazzjoni rakkomandata fil-prattika għandhom jiġu deskritti b'mod adegwat, inklużi l-effetti sekondarji (jekk ikun hemm). B'mod ġenerali, għandhom jiġu investigati l-effetti fuq il-funzjonijiet prinċipali tal-ġisem. Ir-riżultati għandhom jiġu espressi f'termini kwantitattivi (pereżempju, bl-użu ta' kurvi tal-effett skont id-doża u/jew ta' kurvi tal-effett mal-ħin) u, kull fejn ikun possibbli, bi tqabbil ma' sustanza li l-attività tagħha tkun magħrufa sewwa (fejn l-attività tingħad li tkun ogħla meta mqabbla mas-sustanza li l-attività tagħha tkun magħrufa sewwa, id-differenza għandha tiġi dimostrata u murija li tkun statistikament sinifikanti).

(3) Għandu jiġi investigat kwalunkwe effett tal-karatteristiċi l-oħra tal-prodotti (bħar-rotta ta' amministrazzjoni jew il-formulazzjoni) fuq l-attività farmakoloġika tas-sustanza attiva.

(4) It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri standard, għandhom jiġu deskritt f'dettall tali li jippermettilhom li jiġu riprodotti, u li tiġi stabbilita l-validità tagħhom. Ir-riżultati sperimentali għandhom jiġu stabbiliti b'mod ċar u għandu jiġi ppreżentat ir-riżultat ta' kwalunkwe tqabbil statistiku.

(5) Sakemm ma jingħatawx raġunijiet tajba għall-kuntrarju, għandha tiġi investigata wkoll kwalunkwe modifika kwantitattiva tar-risponsi li jirriżultaw minn amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza.

II.4 A.1.2. **Farmakokinetika**

(1) Hija meħtieġa *data* farmakokinetika bażika dwar is-sustanza attiva fil-kuntest tal-valutazzjoni tas-sigurtà tal-annimali fil-mira u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ispeċijiet fil-mira, b'mod partikolari jekk dan jikkonċerna sustanza jew formulazzjoni ġdida.

(2) L-objettivi tal-istudji farmakokinetiċi fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira jistgħu jinqasmu f'erba' oqsma ewlenin:

(a) li jiddeskrivu l-karatteristiċi farmakokinetiċi bażiċi (jiġifieri l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eskrezzjoni) tas-sustanza attiva fil-formulazzjoni;

(b) l-użu ta' dawn il-karatteristiċi farmakokinetiċi bażiċi biex jiġu investigati r-relazzjonijiet bejn ir-reġim tad-dożaġġ, il-konċentrazzjoni fil-plażma u fit-tessuti mal-ħin u l-effetti farmakoloġiċi, terapewtiċi jew tossiċi;

(c) fejn ikun xieraq, li jqabblu l-parametri farmakokinetiċi bejn speċijiet fil-mira differenti u li jesploraw differenzi possibbli bejn l-ispeċijiet li jkollhom impatt fuq is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju fl-annimali fil-mira;

(d) fejn ikun xieraq, li jqabblu l-bijodisponibbiltà biex jappoġġaw ir-rabta tal-informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja bejn prodotti, forom farmaċewtiċi, qawwiet jew rotot ta' amministrazzjoni differenti, jew li jqabblu l-impatt tal-bidliet fil-manifattura jew il-kompożizzjoni.

(3) Fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira, l-istudji farmakokinetiċi huma, bħala regola, neċessarji bħala komplement għall-istudji farmakodinamiċi biex jappoġġaw l-istabbiliment ta' reġimi ta' dożaġġ siguri u effettivi (rotta u sit ta' amministrazzjoni, doża, intervall tad-dożaġġ, numru ta' amministrazzjonijiet, eċċ.). Jistgħu jkunu meħtieġa studji farmakokinetiċi addizzjonali biex jiġu stabbiliti reġimi ta' dożaġġ skont ċerti varjabbli tal-popolazzjoni.

(4) Fejn ikunu ġew ippreżentati studji farmakokinetiċi taħt il-Parti 3 tal-fajl, tista' ssir kontroreferenza għal dawk l-istudji. Għall-kombinazzjonijiet fissi, jekk jogħġbok irreferi għall-Parti IV.

II.4A2. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fl-annimali**

(1) Għall-prodotti mediċinali veterinarji rilevanti (pereżempju, antimikrobiċi, antiparassitiċi), għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar ir-reżistenza attwali (jekk applikabbli) u dwar it-tfaċċar potenzjali ta' reżistenza ta' rilevanza klinika għall-indikazzjoni msemmija fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira. Fejn ikun possibbli, għandha tiġi ppreżentata informazzjoni dwar il-mekkaniżmu(i) ta' reżistenza, il-bażi ġenetika molekulari tar-reżistenza, u r-rata ta' trasferiment tad-determinanti tar-reżistenza. Kull fejn ikun rilevanti, għandha tiġi ppreżentata informazzjoni dwar il-koreżistenza u r-reżistenza inkroċjata. L-applikant għandu jipproponi miżuri biex jiġi limitat l-iżvilupp tar-reżistenza f'organiżmi ta' rilevanza klinika għall-użu maħsub tal-prodott mediċinali veterinarju.

(2) Ir-reżistenza rilevanti għar-riskji għall-bnedmin għandha tiġi indirizzata skont il-Parti II.3A4, il-punt (3). Fejn ikun rilevanti, għandha ssir kontroreferenza għad-*data* stabbilita fil-Parti II.3A4, il-punt (3).

II.4A3. **Determinazzjoni u konferma tad-doża**

Għandha tiġi pprovduta *data* xierqa biex tiġġustifika d-doża proposta, l-intervall tad-dożaġġ, it-tul tat-trattament u kwalunkwe intervall għat-trattament mill-ġdid.

Għall-istudji mwettqa fil-kundizzjonijiet proprja tal-użu, għandha tiġi pprovduta informazzjoni rilevanti kif spjegat fil-Parti II.4B, sakemm ma jkunx ġustifikat kif xieraq.

II.4A4. **Tolleranza fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira**

Għandha tiġi investigata t-tolleranza lokali u sistemika tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira. L-għan tal-istudji dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira huwa li jikkaratterizzaw is-sinjali ta' intolleranza u li jistabbilixxu marġini adegwat ta' sigurtà bl-użu tar-rotta/rotot rakkomandata(i) ta' amministrazzjoni. Dan jista' jinkiseb billi tiżdied id-doża u/jew billi jiżdied it-tul tat-trattament. Ir-rapport(i) tal-istudji għandu jkun fihom dettalji tal-effetti farmakoloġiċi mistennija kollha u r-reazzjonijiet avversi kollha. It-twettiq tal-istudji dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira għandu jsir skont il-linji gwida internazzjonali tal-Kooperazzjoni Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni tal-Ħtiġiet Tekniċi għar-Reġistrazzjoni ta' Prodotti Veterinarji ("VICH") u l-linji gwida rilevanti ppubblikati mill-Aġenzija.. Studji prekliniċi oħrajn, inklużi studji pprovduti fil-parti 3 u provi kliniċi, flimkien ma' informazzjoni rilevanti mil-letteratura ppubblikata, jistgħu jipprovdu wkoll informazzjoni dwar is-sigurtà fl-ispeċijiet fil-mira. L-istudji dwar it-tossiċità tal-iżvilupp imwettqa fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira għandhom jiġu inklużi hawnhekk, u għandu jingħata sommarju fil-Parti 3 tal-fajl.

II.4B. **Prova(i) klinika(ċi)**

II.4B1. **Prinċipji ġenerali**

(1) Il-provi kliniċi għandhom jitfasslu, jitwettqu u jiġi rrappurtati b'kont meħud tal-linji gwida internazzjonali dwar il-prassi klinika tajba tal-VICH u l-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija. Id-*data* li toħroġ minn provi kliniċi mwettqa barra mill-Unjoni tista' tiġi kkunsidrata għall-valutazzjoni ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biss jekk id-*data* tkun rappreżentattiva b'mod suffiċjenti għas-sitwazzjoni tal-Unjoni.

(2) Id-*data* sperimentali bħall-provi esploratorji/pilota, jew ir-riżultati minn approċċi mhux sperimentali għandhom jiġu kkonfermati minn provi kliniċi, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

(3) L-għan tal-provi kliniċi huwa li jeżaminaw f'kundizzjonijiet normali tal-użu, is-sigurtà u l-effikaċja ta' prodott mediċinali veterinarju għall-annimali fil-mira f'kundizzjonijiet normali ta' trobbija tal-annimali u/jew bħala parti minn prattika veterinarja tajba. Huma għandhom juru l-effett tal-prodott mediċinali veterinarju wara li jingħata lill-ispeċi fil-mira bl-użu tar-reġim ta' dożaġġ propost u bir-rotta/rotot proposti ta' amministrazzjoni. It-tfassil tal-prova għandu jkollu l-għan li jappoġġa l-indikazzjonijiet u li jqis kwalunkwe kontraindikazzjoni skont l-ispeċi, l-età, ir-razza u s-sess, l-istruzzjonijiet għall-użu tal-prodott mediċinali veterinarju kif ukoll kwalunkwe reazzjoni avversa li jista' jkollu.

(4) Il-provi kliniċi veterinarji kollha għandhom jitwettqu skont protokoll dettaljat tal-prova.

(5) Fil-każ ta' formulazzjonijiet maħsuba għall-użu fi provi kliniċi veterinarji fl-Unjoni, il-kliem "għall-użu fi provi kliniċi veterinarji biss" għandu jidher b'mod prominenti u li ma jitħassarx fuq it-tikketta.

(6) Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, il-provi kliniċi għandhom jitwettqu b'annimali ta' kontroll (provi kliniċi kkontrollati). Ir-riżultati tal-effikaċja miksuba bil-prodott il-ġdid għandhom jitqabblu ma' dawk mill-ispeċijiet ta' annimali fil-mira li jkunu rċevew prodott mediċinali veterinarju awtorizzat fl-Unjoni li jkun wera livell aċċettabbli ta' effikaċja u li jkun ġie approvat għall-indikazzjoni(jiet) proposta(i) għall-użu fl-istess speċijiet ta' annimali fil-mira, jew plaċebo jew l-ebda trattament. Għandhom jiġu rrappurtati r-riżultati kollha miksuba, kemm pożittivi kif ukoll negattivi.

(7) Fit-tfassil, l-analiżi u l-evalwazzjoni tal-provi kliniċi għandhom jintużaw il-prinċipji statistiċi stabbiliti skont il-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

II.4B2. **Dokumentazzjoni**

II.4B2.1. **Riżultati tal-istudji prekliniċi**

Kull fejn ikun possibbli, għandhom jingħataw dettalji tar-riżultati ta':

(a) it-testijiet li juru l-attività farmakoloġika, inklużi t-testijiet li juru l-mekkaniżmi farmakodinamiċi sottostanti għall-effett terapewtiku u t-testijiet li juru l-profil farmakokinetiku prinċipali;

(b) it-testijiet u l-investigazzjonijiet dwar ir-reżistenza, jekk applikabbli;

(c) it-testijiet li juru s-sigurtà tal-annimali fil-mira;

(d) it-testijiet biex tiġi determinata u kkonfermata d-doża (inkluż l-intervall tad-doża, it-tul tat-trattament u kwalunkwe intervall għat-trattament mill-ġdid).

Meta matul it-testijiet iseħħu riżultati mhux mistennija, dawk ir-riżultati għandhom jiġu deskritti fid-dettall. It-tħollija barra ta' kwalunkwe *data* minn din għandha tiġi ġġustifikata. Id-dettalji li ġejjin għandhom jiġu pprovduti fir-rapporti kollha tal-istudji prekliniċi:

(a) sommarju;

(b) protokoll tal-istudju;

(c) deskrizzjoni dettaljata tal-għanijiet, it-tfassil u t-twettiq li għandha tinkludi l-metodi, l-apparat u l-materjali użati, dettalji bħall-ispeċi, l-età, il-piż, is-sess, in-numru, ir-razza jew il-varjetà tal-annimali, l-identifikazzjoni tal-annimali, id-doża, ir-rotta u l-iskeda ta' amministrazzjoni;

(d) analiżi statistika tar-riżultati, jekk applikabbli;

(e) diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju fl-annimali fil-mira.

II.4B2.2. **Riżultati tal-provi kliniċi**

Id-dettalji kollha għandhom jiġu pprovduti minn kull wieħed mill-investigaturi fuq folji ta' rekords individwali fil-każ ta' trattament individwali u fuq folji ta' rekords kollettivi fil-każ ta' trattament kollettiv.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jagħmel l-arranġamenti kollha neċessarji biex jiżgura li d-dokumenti oriġinali, li kienu jiffurmaw il-bażi tad-*data* pprovduta, jinżammu għal mill-anqas ħames snin wara li l-prodott mediċinali veterinarju ma jibqax awtorizzat.

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

(a) l-għadd ta' annimali ta' kontroll u annimali tat-test ittrattati individwalment jew kollettivament, bi tqassim skont l-ispeċi, ir-razza jew il-varjetà, l-età u s-sess;

(b) l-għadd ta' annimali rtirati qabel iż-żmien mill-provi u r-raġunijiet għal dak l-irtirar;

(c) fil-każ tal-annimali ta' kontroll, jekk:

(i) ma rċevew l-ebda trattament,

(ii) irċevew plaċebo, jew

(iii) irċevew prodott mediċinali veterinarju ieħor awtorizzat fl-Unjoni li wera livell aċċettabbli ta' effikaċja u li ġie approvat għall-indikazzjoni(jiet) proposta(i) għall-użu fl-istess speċijiet ta' annimali fil-mira, jew

(iv) irċevew l-istess sustanza attiva li tkun qed tiġi investigata, f'formulazzjoni differenti jew minn rotta differenti;

(d) il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi osservati;

(e) osservazzjonijiet dwar l-effett fuq il-prestazzjoni tal-annimali, jekk ikun xieraq;

(f) dettalji dwar l-annimali tat-test li jistgħu jkunu f'riskju akbar minħabba l-età tagħhom, il-mod ta' trobbija jew l-għalf tagħhom, jew l-iskop li għalih ikun maħsuba, jew annimali li l-kundizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom tkun tirrikjedi konsiderazzjoni speċjali;

(g) evalwazzjoni statistika tar-riżultati.

L-investigatur prinċipali għandu jislet konklużjonijiet ġenerali dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju għall-annimali fil-mira fil-kundizzjonijiet proposti tal-użu u b'mod partikolari kwalunkwe informazzjoni relatata mal-indikazzjonijiet u l-kontraindikazzjonijiet, id-dożaġġ u t-tul medju tat-trattament u, fejn ikun xieraq, kwalunkwe interazzjoni osservata ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra jew addittivi tal-għalf kif ukoll kwalunkwe prekawzjoni speċjali li għandha tittieħed waqt it-trattament u s-sinjali kliniċi ta' doża eċċessiva, meta tiġi osservata.

TAQSIMA III

REKWIŻITI GĦALL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI BIJOLOĠIĊI

Mingħajr preġudizzju għar-rekwiżiti speċifiċi stabbiliti fil-leġiżlazzjoni tal-Unjoni għall-kontroll u l-eradikazzjoni ta' mard infettiv speċifiku tal-annimali, ir-rekwiżiti li ġejjin għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi, ħlief meta l-prodotti jkunu maħsuba għall-użu f'xi speċijiet jew b'indikazzjonijiet speċifiċi kif definiti fit-Taqsimiet IV u V u fil-linji gwida rilevanti.

TAQSIMA IIIa

REKWIŻITI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI BIJOLOĠIĊI GĦAJR PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI

Ir-rekwiżiti li ġejjin għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi kif definiti fl-Artikolu 4(6), ħlief għall-prodotti definiti fl-Artikolu 4(5) jew fejn stabbilit mod ieħor fit-Taqsima IV.

Hija permessa flessibbiltà fir-rigward tal-konformità mar-rekwiżiti speċifikati f'din it-Taqsima, iżda kwalunkwe devjazzjoni mir-rekwiżiti f'dan l-Anness għandha tkun iġġustifikata xjentifikament u bbażata fuq proprjetajiet speċifiċi tal-prodott bijoloġiku. Għal sustanzi partikolari, tista' tkun meħtieġa *data* dwar is-sigurtà minbarra r-rekwiżiti elenkati f'din it-Taqsima skont in-natura tal-prodott.

IIIa.1. ***Parti 1: Sommarju tal-fajl***

Jekk jogħġbok irreferi għat-Taqsima I.

IIIa.2. ***Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika jew mikrobijoloġika)***

IIIa.2 A. **Deskrizzjoni tal-prodott**

IIIa.2A1. **Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva**

(1) Għandha tiġi ddikjarata l-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku. Din it-taqsima għandha tinkludi informazzjoni dwar:

(a) is-sustanza(i) attiva(i);

(b) il-kostitwent(i) tal-eċċipjenti, tkun xi tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità użata, inklużi l-aġġuvanti, il-preservattivi, l-istabbilizzaturi, is-sustanzi li jħaxxnu, l-emulsjonanti, is-sustanzi kuluranti, is-sustanzi li jagħtu t-togħma u aromatiċi, il-markaturi, eċċ.;

(c) il-kompożizzjoni, jiġifieri, lista tal-komponenti kollha tal-forma tad-dożaġġ u l-ammont tagħhom fuq bażi ta' kull unità (inklużi l-ammonti żejda, jekk ikun hemm), il-funzjoni tal-komponenti, u referenza għall-istandards tal-kwalità tagħhom (pereżempju, monografiji kompendjarji jew speċifikazzjonijiet tal-manifattur);

(d) is-solvent(i) għar-rikostituzzjoni ta' akkumpanjament;

(e) it-tip ta' kontenitur u l-għeluq tiegħu użati għall-forma tad-dożaġġ u għal kwalunkwe solvent u apparat għar-rikostituzzjoni li jakkumpanjawha, jekk applikabbli. Jekk l-apparat ma jiġix fornut flimkien mal-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku, għandha tiġi pprovduta informazzjoni rilevanti dwar l-apparat.

(2) Sabiex tingħata l-kompożizzjoni kwantitattiva tas-sustanzi attivi u tal-eċċipjenti kollha tal-prodotti mediċinali veterinarji, huwa neċessarju, skont il-forma farmaċewtika kkonċernata, li tiġi speċifikata l-massa, jew l-għadd ta' unitajiet ta' attività bijoloġika, għal kull unità ta' dożaġġ jew għal kull unità ta' massa jew volum, ta' kull sustanza attiva u eċċipjent.

(3) Fejn ikun possibbli, għandha tiġi indikata l-attività bijoloġika għal kull unità ta' massa jew volum. Meta unità internazzjonali ta' attività bijoloġika tkun ġiet definita, din għandha tintuża, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor. Meta ma tkun ġiet definita l-ebda unità internazzjonali, l-unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom jiġu espressi b'mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tas-sustanzi billi jintużaw, fejn applikabbli, l-Unitajiet tal-Farmakopea Ewropea.

(4) It-"terminoloġija normali" li għandha tintuża biex tiddeskrivi l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi minkejja l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet l-oħra tal-Artikolu 8, għandha tfisser:

(a) fir-rigward tas-sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' wieħed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali tal-monografija inkwistjoni, li jkun obbligatorju għal dawn is-sustanzi kollha, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata;

(b) fir-rigward ta' sustanzi oħra, l-INN rakkomandata mid-WHO, li tista' tkun akkumpanjata minn denominazzjoni komuni oħra jew, fin-nuqqas ta' dawn, id-denominazzjoni xjentifika eżatta; is-sustanzi li ma jkollhomx denominazzjoni internazzjonali komuni jew denominazzjoni xjentifika eżatta għandhom jiġu deskritti permezz ta' dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex ġew ippreparati, supplimentata, fejn ikun xieraq, bi kwalunkwe dettall rilevanti ieħor;

(c) fir-rigward tas-sustanzi kuluranti, id-denominazzjoni bil-kodiċi "E" assenjat lilhom fid-Direttiva 2009/35/KE.

IIIa.2A2. **Żvilupp tal-prodott**

Għandha tiġi pprovduta spjegazzjoni li tinkludi iżda li mhijiex limitata għal:

(a) l-għażla tal-kompożizzjoni u l-għażla tal-kostitwenti, b'mod partikolari fir-rigward tal-funzjonijiet maħsuba tagħhom u l-konċentrazzjonijiet rispettivi tagħhom;

(b) għandha tingħata ġustifikazzjoni għall-inklużjoni ta' preservattiv fil-kompożizzjoni;

(c) l-imballaġġ primarju u l-idoneità tal-kontenitur u tas-sistema ta' għeluq tiegħu użati għall-ħażna u l-użu tal-prodott lest. Għandu jiġi ppreżentat studju tal-interazzjoni bejn il-prodott lest u l-imballaġġ primarju kull meta r-riskju ta' interazzjoni bħal din jitqies bħala possibbli, speċjalment fir-rigward ta' preparazzjonijiet injettabbli;

(d) il-karatteristiċi mikrobijoloġiċi (il-purità mikrobijoloġika u l-attività antimikrobika) u l-istruzzjonijiet dwar l-użu;

(e) l-imballaġġ ulterjuri possibbli, l-imballaġġ ta' barra, jekk rilevanti;

(f) id-daqsijiet proposti tal-pakkett relatati mar-rotta proposta ta' amministrazzjoni, il-pożoloġija u l-ispeċijiet fil-mira;

(g) kwalunkwe ammont(i) żejda fil-formulazzjoni biex tiġi garantita l-potenza minima fi tmiem il-ħajja fuq l-ixkaffa b'ġustifikazzjoni;

(h) l-għażla tal-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva u tal-prodott lest;

(i) għandhom jiġu diskussi d-differenzi bejn il-proċess(i) tal-manifattura użati għall-produzzjoni tal-lottijiet użati fil-provi kliniċi u l-proċess deskritt fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;

(j) meta jiġi pprovdut apparat ta' dożaġġ mal-prodott lest, għandha tintwera l-preċiżjoni tad-doża(i);

(k) meta jiġi rakkomandat test ta' akkumpanjament biex jintuża mal-prodott lest (eż. test dijanjostiku), għandha tiġi pprovduta l-informazzjoni rilevanti dwar it-test.

(l) Din l-ispjegazzjoni għandha tkun appoġġata minn *data* xjentifika dwar l-iżvilupp tal-prodott.

IIIa.2A3. **Karatterizzazzjoni**

IIIa.2A3.1. **Elučidazzjoni tal-istruttura u karatteristiċi oħra**

(1) Il-karatterizzazzjoni ta' sustanza bijoteknoloġika jew bijoloġika (li tinkludi d-determinazzjoni tal-proprjetajiet fiżikokimiċi, l-attività bijoloġika, il-proprjetajiet immunokimiċi, il-purità u l-impuritajiet) permezz ta' tekniki xierqa hija neċessarja biex tkun tista' tiġi stabbilita speċifikazzjoni xierqa. Ir-referenza għad-*data* tal-letteratura biss mhijiex aċċettabbli, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor mill-għarfien preċedenti minn molekuli simili għal modifiki fejn ma jkun hemm l-ebda tħassib dwar is-sigurtà. Għandha ssir karatterizzazzjoni adegwata fil-fażi tal-iżvilupp u, fejn ikun meħtieġ, wara bidliet sinifikanti fil-proċess.

(2) Għandha tiġi pprovduta l-informazzjoni rilevanti kollha disponibbli dwar l-istruttura primarja, sekondarja u ta' ordni ogħla, inklużi l-modifiki posttraduzzjonali (pereżempju, il-glikoformi) u modifiki oħra tas-sustanza attiva.

(3) Għandhom jiġu pprovduti dettalji dwar l-attività bijoloġika (jiġifieri l-abbiltà jew il-kapaċità speċifika ta' prodott li jikseb effett bijoloġiku definit). Ġeneralment, l-attività bijoloġika għandha tiġi determinata jew evalwata bl-użu ta' metodu xieraq, affidabbli u kwalifikat. Għandha tingħata ġustifikazzjoni għan-nuqqas ta' analiżi bħal din. Huwa rikonoxxut li l-firxa tad-*data* ta' karatterizzazzjoni se tiżdied matul l-iżvilupp.

(4) Għandu jiġi pprovdut ir-raġunament għall-għażla tal-metodi użati għall-karatterizzazzjoni u għandha tiġi ġġustifikata l-idoneità tagħhom.

IIIa.2A3.2. **Impuritajiet**

(1) Għandhom jiġu indirizzati l-impuritajiet relatati mal-proċess (pereżempju, il-proteini taċ-ċelloli ospitanti, id-DNA taċ-ċelloli ospitanti, ir-residwi tal-media, il-kolonni lixxivjabbli) u l-impuritajiet relatati mal-prodott (pereżempju, il-prekursuri, il-forom maqsumin, il-prodotti ta' degradazzjoni, l-aggregati). Għandha tiġi pprovduta informazzjoni kwantitattiva dwar l-impuritajiet, inkluż l-ammont massimu għall-ogħla doża. Għal ċerti impuritajiet relatati mal-proċess (pereżempju, l-aġenti kontra r-ragħwa), tista' tkun ġustifikata stima tat-tneħħija.

(2) Fil-każ li tiġi pprovduta biss *data* kwalitattiva għal ċerti impuritajiet, dan għandu jiġi ġġustifikat.

IIIa.2B. **Deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura**

(1) Id-deskrizzjoni tal-metodu tal-manifattura li takkumpanja l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 8 għandha tkun imfassla b'mod li tagħti deskrizzjoni adegwata tan-natura tal-operazzjonijiet użati.

(2) Għandhom jiġu pprovduti l-isem/ismijiet u l-indirizz(i) u r-responsabbiltajiet ta' kull manifattur, inklużi l-kuntratturi, u kull sit propost tal-produzzjoni jew ta' faċilità involuta fil-manifattura, l-ittestjar u l-ħruġ tal-lottijiet.

(3) Id-deskrizzjoni tal-proċess tal-manifattura għandha tinkludi tal-anqas:

(a) l-istadji varji tal-manifattura, inkluża l-produzzjoni tas-sustanza attiva u deskrizzjoni tal-passi ta' purifikazzjoni;

(b) għandha tingħata dijagramma sekwenzjali tal-passi suċċessivi kollha sabiex tkun tista' ssir valutazzjoni tar-riproduċibbiltà tal-proċedura tal-manifattura u tar-riskji ta' effetti avversi fuq il-prodotti lesti, bħall-kontaminazzjoni mikrobijoloġika;

(c) fil-każ ta' manifattura kontinwa, id-dettalji sħaħ dwar il-prekawzjonijiet meħuda biex tiġi żgurata l-omoġeneità u l-konsistenza ta' kull lott tal-prodott lest. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar kif ikun definit lott u dwar id-daqsijiet proposti tal-lott(ijiet) kummerċjali;

(d) l-elenkar tas-sustanzi kollha fl-istadji xierqa fejn jintużaw, inklużi dawk li ma jistgħux jiġu rkuprati waqt il-manifattura;

(e) id-dettalji tat-taħlit, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha użati, inkluż eżempju għal lott ta' produzzjoni rappreżentattiv;

(f) lista tal-kontrolli waqt il-proċess, inkluż l-istadju tal-manifattura li fih jitwettqu u l-kriterji ta' aċċettazzjoni;

(g) għall-prodotti sterili, meta jintużaw kundizzjonijiet ta' sterilizzazzjoni mhux tal-farmakopea, id-dettalji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew tal-proċeduri asettiċi użati.

(4) Għandhom jiġu pprovduti d-deskrizzjoni, id-dokumentazzjoni u r-riżultati tal-istudji ta' validazzjoni u/jew ta' evalwazzjoni għall-istadji kritiċi jew l-assaġġi kritiċi użati fil-proċess tal-manifattura (pereżempju, il-validazzjoni tal-proċess ta' sterilizzazzjoni jew l-ipproċessar jew il-miri asettiku) u l-validazzjoni tal-proċess tal-produzzjoni kollu għandha tintwera billi jiġu forniti r-riżultati ta' tliet lottijiet konsekuttivi prodotti bl-użu tal-metodu deskritt.

IIIa.2C. **Produzzjoni u kontroll tal-materjali tal-bidu**

(1) Għall-finijiet ta' dan il-punt, "materjali tal-bidu" tfisser il-komponenti kollha, inklużi s-sustanzi attivi użati fil-produzzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku. Il-media ta' tkabbir użati għall-produzzjoni tas-sustanzi attivi għandhom jitqiesu bħala materjal tal-bidu wieħed.

(2) Il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva għandha tiġi ppreżentata sa fejn l-awtoritajiet iqisu li din l-informazzjoni tkun rilevanti għall-kwalità tal-prodott lest u għal kwalunkwe riskju li jista' jinħoloq.

(3) Jekk jintużaw materjali ta' oriġini mill-annimali għall-preparazzjoni ta' dawk il-media ta' tkabbir, iridu jiġu inklużi l-ispeċi tal-annimali u t-tessut użat u għandha tintwera l-konformità mal-monografiji rilevanti, inklużi l-monografiji ġenerali u kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea.

(4) L-applikant għandu jipprovdi dokumentazzjoni biex juri li l-materjali tal-bidu, inklużi l-materjali taż-żerriegħa, iż-żrieragħ taċ-ċelloli, il-lottijiet tas-seru u materjal ieħor li joriġina minn speċijiet ta' annimali rilevanti għat-trażmissjoni tat-TSE u l-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju jkunu konformi mar-rekwiżiti tan-Nota ta' Gwida dwar il-minimizzazzjoni tar-riskju tat-trażmissjoni ta' aġenti tal-enċefalopatija sponġiformi tal-annimali permezz ta' prodotti mediċinali umani u veterinarji, kif ukoll mar-rekwiżiti tal-monografija korrispondenti tal-Farmakopea Ewropea.

(5) Iċ-Ċertifikati ta' Idoneità maħruġin mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa, b'referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jistgħu jintużaw biex tintwera l-konformità.

(6) Il-fajl għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet, informazzjoni dwar it-testijiet li għandhom jitwettqu għall-kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali tal-bidu u r-riżultati minn lott tal-komponenti kollha użati u għandu jiġi ppreżentat skont id-dispożizzjonijiet li ġejjin.

(7) Għandhom jiġu ppreżentati Ċertifikati tal-Analiżi għall-materjali tal-bidu sabiex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjoni definita.

(8) Is-sustanzi kuluranti għandhom fil-każijiet kollha jissodisfaw ir-rekwiżiti tad-Direttiva 2009/35/KE.

(9) L-użu tal-antibijotiċi matul il-produzzjoni u tal-preservattivi għandu jkun konformi mal-Farmakopea Ewropea.

(10) Għall-eċċipjenti ġodda - eċċipjent(i) użat(i) għall-ewwel darba fl-Unjoni fi prodott mediċinali veterinarju jew b'rotta ġdida ta' amministrazzjoni - għandhom jiġu pprovduti d-dettalji tal-manifattura, il-karatterizzazzjoni, u l-kontrolli, b'kontroreferenzi għal *data* ta' appoġġ dwar is-sigurtà, kemm klinika kif ukoll mhux klinika. Għas-sustanzi kuluranti, id-dikjarazzjonijiet ta' konformità kif imsemmija fil-Parti II.2C2, il-punti (3) u (4), għandhom jitqiesu bħala suffiċjenti.

IIIa.2C1. **Materjali tal-bidu elenkati fil-farmakopej**

(1) Il-monografiji tal-Farmakopea Ewropea għandhom japplikaw għall-materjali tal-bidu kollha li jidhru fiha, sakemm ma tiġix ipprovduta ġustifikazzjoni adegwata.

(2) Fir-rigward ta' sustanzi oħra, kull Stat Membru jista' jirrikjedi l-osservanza tal-farmakopea nazzjonali proprja tiegħu fir-rigward tal-prodotti mmanifatturati fit-territorju tiegħu.

(3) Id-deskrizzjoni tal-metodi analitiċi tista' tiġi sostitwita b'referenza dettaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

(4) It-testijiet ta' rutina mwettqa fuq kull lott ta' materjali tal-bidu għandhom jiġu ddikjarati fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Jekk jintużaw testijiet differenti minn dawk imsemmija fil-farmakopea, għandha tingħata prova li l-materjali tal-bidu jissodisfaw ir-rekwiżiti tal-kwalità ta' dik il-farmakopea.

(5) Meta xi speċifikazzjoni jew dispożizzjonijiet oħra li jkun hemm f'monografija tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru tista' ma tkunx suffiċjenti biex tiżgura l-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu aktar speċifikazzjonijiet xierqa mill-applikant għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. L-allegata insuffiċjenza għandha tiġi rrappurtata lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni.

IIIa.2C2. **Materjali tal-bidu mhux elenkati f'farmakopea**

IIIa.2C2.1. **Materjali tal-bidu ta' oriġini bijoloġika**

(1) Fejn jintużaw materjali tas-sors bħal mikroorganiżmi, tessuti li joriġinaw mill-pjanti jew mill-annimali, ċelloli jew fluwidi (inkluż demm) ta' oriġini mill-bniedem jew mill-annimali jew kostruzzjonijiet ta' ċelloli bijoteknoloġiċi fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, għandhom jiġu deskritti u dokumentati l-oriġini, inkluż ir-reġjun ġeografiku, u l-istorja tal-materjali tal-bidu. Għandhom jiġu indikati l-oriġini, is-saħħa ġenerali u l-istat immunoloġiku tal-annimali użati għall-produzzjoni u għandhom jintużaw ġabriet definiti ta' materjali tas-sors.

(2) Il-ħelsien minn aġenti estranji (batterji, mikoplażma, fungi u viruses) għandu jintwera b'konformità mal-Farmakopea Ewropea għall-materjali taż-żerriegħa, inklużi ż-żrieragħ taċ-ċelloli u l-ġabriet tas-seru u, kull meta jkun possibbli, għall-materjali tas-sors li minnhom ikunu derivati.

(3) Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar is-sustanzi kollha ta' oriġini bijoloġika użati fi kwalunkwe stadju tal-proċedura tal-manifattura. L-informazzjoni għandha tinkludi l-istrateġija tal-manifattura, il-proċeduri ta' purifikazzjoni u ta' inattivazzjoni bil-validazzjoni tagħhom u l-proċeduri kollha ta' kontroll waqt il-proċess imfassla biex jiżguraw il-kwalità, is-sigurtà u l-konsistenza minn lott għall-ieħor tal-prodott lest kif ukoll dettalji ta' kwalunkwe test għall-kontaminazzjoni mwettaq fuq kull lott tas-sustanza. Għandha tingħata kwalunkwe prekawzjoni speċjali li tista' tkun meħtieġa waqt il-ħażna tal-materjal tal-bidu u, jekk ikun meħtieġ, il-ħajja tal-ħżin tiegħu.

(4) Meta jintużaw materjali tal-bidu ta' oriġini mill-annimali jew mill-bniedem, għandhom jiġu deskritti l-miżuri użati biex jiġi żgurat il-ħelsien minn aġenti estranji. Jekk tinstab jew tiġi suspettata l-preżenza ta' aġenti estranji, il-materjal korrispondenti għandu jintrema jew għandu jiġi pproċessat biex jitnaqqas ir-riskju ta' preżenza bi trattament validat. Jekk tinstab jew tiġi suspettata l-preżenza wara t-trattament, il-materjal korrispondenti għandu jintuża biss meta pproċessar ulterjuri tal-prodott jiżgura l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni tagħhom; għandha tintwera l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni ta' dawn l-aġenti estranji.

(5) Meta jintużaw żrieragħ taċ-ċelloli, il-karatteristiċi taċ-ċelloli għandhom jintwerew li baqgħu ma nbidlux sal-ogħla livell ta' passaġġ użat għall-produzzjoni.

(6) Għall-materjali tal-bidu modifikati ġenetikament, din l-informazzjoni għandha tinkludi dettalji bħad-deskrizzjoni taċ-ċelloli jew ir-razez tal-bidu, il-kostruzzjoni tal-vettur ta' espressjoni (isem, oriġini, funzjoni tar-replikon, promotur u elementi regolatorji oħra), il-kontroll tas-sekwenza tad-DNA jew tal-RNA effettivament imdaħħla, is-sekwenzi oligonucleotide tal-vettur tal-plażmid fiċ-ċelloli, il-plażmid użat għall-kotrasfezzjoni, il-ġeni miżjuda jew imħassra, il-proprjetajiet bijoloġiċi tal-kostruzzjoni finali u l-ġeni espressi, l-għadd ta' kopji u l-istabbiltà ġenetika.

(7) Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji li jkun fihom jew li jkunu jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati (OĠM), il-parti dwar il-kwalità tal-applikazzjoni għandha tkun akkumpanjata wkoll mid-dokumenti meħtieġa skont id-Direttiva 2001/18/KE.

(8) Meta jkun meħtieġ, għandhom jiġu pprovduti kampjuni tal-materjal bijoloġiku tal-bidu jew tar-reaġenti użati fil-proċeduri tal-ittestjar sabiex l-awtorità kompetenti tkun tista' tirranġa biex jitwettqu t-testijiet ta' kontroll.

IIIa.2C2.2. **Materjali tal-bidu ta' oriġini mhux bijoloġika**

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

(a) l-isem tal-materjal tal-bidu li jissodisfa r-rekwiżiti tal-punt IIIa.2A1(4) għandu jiġi supplimentat bi kwalunkwe sinonimu kummerċjali jew xjentifiku;

(b) id-deskrizzjoni tal-materjal tal-bidu, ippreżentata f'forma simili għal dik użata f'punt deskrittiv fil-Farmakopea Ewropea;

(c) il-funzjoni tal-materjal tal-bidu;

(d) il-metodi ta' identifikazzjoni;

(e) għandha tingħata kwalunkwe prekawzjoni speċjali li tista' tkun meħtieġa waqt il-ħażna tal-materjal tal-bidu u, jekk ikun meħtieġ, il-ħajja tal-ħżin tiegħu.

IIIa.2D. **Testijiet ta' kontroll matul il-proċess tal-manifattura**

(1) Il-fajl għandu jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll waqt il-proċess, li jitwettqu fi stadji intermedji tal-manifattura bil-għan li tiġi verifikata l-konsistenza tal-proċess tal-manifattura u tal-prodott finali. Għandhom jiġu stabbiliti speċifikazzjonijiet għal kull test ta' kontroll u għandhom jiġu deskritti l-metodi analitiċi. Għandha tiġi pprovduta l-validazzjoni tat-testijiet ta' kontroll, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

(2) L-ispeċifikazzjoni għal-lott(ijiet) tas-sustanza attiva għandha tiddefinixxi l-kriterji ta' aċċettazzjoni flimkien mat-testijiet użati biex jiġi eżerċitat kontroll suffiċjenti tal-kwalità tas-sustanza attiva. Għandu jiġi inkluż test għall-attività bijoloġika sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor. Għandhom jiġu stabbiliti limiti massimi għall-impuritajiet, b'kont meħud tal-konsiderazzjonijiet tas-sigurtà. Għandha tiġi speċifikata l-kwalità mikrobijoloġika għas-sustanza attiva. Il-ħelsien minn aġenti estranji (batterji, mikoplażma, fungi u viruses) għandu jintwera skont il-Farmakopea Ewropea.

(3) Skont id-Direttiva 2010/63/UE u l-Konvenzjoni Ewropea għall-Protezzjoni tal-Annimali Vertebrati Użati għal Skopijiet Sperimentali u Skopijiet Xjentifiċi Oħra, it-testijiet għandhom jitwettqu b'mod li jużaw l-anqas għadd ta' annimali u jikkawżaw l-anqas uġigħ, tbatija, skonfort jew ħsara dejjiema. Jekk ikun disponibbli, għandu jintuża test *in vitro* alternattiv meta dan iwassal għas-sostituzzjoni jew it-tnaqqis fl-użu tal-annimali jew għat-tnaqqis tat-tbatija.

IIIa.2E. **Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest**

IIIa.2E1 **Speċifikazzjoni tal-Prodott lest**

Għat-testijiet kollha, id-deskrizzjoni tat-tekniki għall-analiżi tal-prodott lest għandha tiġi stabbilita f'dettall suffiċjenti għall-valutazzjoni tal-kwalità.

Fejn ikunu jeżistu monografiji xierqa, jekk jintużaw proċeduri ta' ttestjar u limiti differenti minn dawk imsemmija fil-monografiji tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' Stat Membru, trid tiġi pprovduta prova li l-prodott lest, jekk jiġi ttestjat skont dawk il-monografiji, jissodisfa r-rekwiżiti tal-kwalità ta' dik il-farmakopea għall-forma farmaċewtika kkonċernata. L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandha telenka dawk it-testijiet, li jitwettqu fuq kampjuni rappreżentattivi ta' kull lott tal-prodott lest. Għandha tiġi ddikjarata l-frekwenza tat-testijiet imwettqa fuq il-kwantità finali minflok fuq il-lott jew il-lottijiet ippreparati minnha, jekk applikabbli. Għandha tiġi ġġustifikata l-frekwenza tat-testijiet li ma jitwettqux bħala rutina. Għandhom jiġu indikati u ġġustifikati l-kriterji ta' aċċettazzjoni għar-rilaxx. Għandha tiġi pprovduta l-validazzjoni tat-testijiet ta' kontroll imwettqa fuq il-prodott lest.

Għandhom jiġu stabbiliti limiti massimi għall-impuritajiet, b'kont meħud tal-konsiderazzjonijiet tas-sigurtà.

IIIa.2E2 **Deskrizzjonijiet tal-metodu u validazzjoni tat-testijiet tar-rilaxx**

(1) Karatteristiċi ġenerali

It-testijiet tal-karatteristiċi ġenerali għandhom, fejn applikabbli, jirreferu għad-dehra tal-prodott lest u għat-testijiet fiżiċi jew kimiċi, bħall-pH, l-ożmolalità, eċċ. Għal kull waħda minn dawk il-karatteristiċi, l-applikant għandu jistabbilixxi speċifikazzjonijiet, b'limiti ta' kunfidenza xierqa, f'kull każ partikolari.

(2) Identifikazzjoni u test tal-potenza

Fejn ikun meħtieġ, għandu jitwettaq test speċifiku għall-identifikazzjoni tas-sustanza attiva. Meta jkun xieraq, it-test ta' identifikazzjoni jista' jiġi kkombinat mat-test tal-potenza.

Għandu jiġi implimentat test tal-attività jew test għall-kwantifikazzjoni tas-sustanza attiva jew test biex titkejjel b'mod kwantitattiv il-funzjonalità (attività bijoloġika/effett funzjonali) li tkun marbuta mal-proprjetajiet bijoloġiċi rilevanti sabiex jintwera li kull lott ikollu l-potenza xierqa biex jiġu żgurati s-sigurtà u l-effikaċja tiegħu.

Assaġġ bijoloġiku għandu jkun obbligatorju meta l-metodi fiżikokimiċi ma jipprovdux informazzjoni adegwata dwar il-kwalità tal-prodott. Assaġġ bħal dan għandu, kull meta jkun possibbli, jinkludi materjali ta' referenza u analiżi statistika li jippermettu l-kalkolu tal-limiti ta' kunfidenza. Meta dawk it-testijiet ma jkunux jistgħu jitwettqu fuq il-prodott lest, huma jistgħu jitwettqu fi stadju intermedju, kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-manifattura.

Fejn issehħ degradazzjoni waqt il-manifattura tal-prodott lest, għandhom jiġu indikati l-livelli massimi aċċettabbli tal-prodotti ta' degradazzjoni individwali u totali immedjatament wara l-manifattura.

(3) Identifikazzjoni u assaġġ tal-komponenti tal-eċċipjenti

Sa fejn ikun meħtieġ, l-eċċipjenti għandhom ikunu soġġetti tal-anqas għat-testijiet ta' identifikazzjoni. Test tal-limitu massimu u minimu għandu jkun obbligatorju fir-rigward tas-sustanzi ta' preservazzjoni. Għandu jkun obbligatorju test tal-limitu massimu għal kwalunkwe komponent ta' eċċipjent ieħor li jista' jwassal għal reazzjoni avversa. Jekk applikabbli, il-kwantità u n-natura tal-aġġuvant u tal-komponenti tiegħu għandhom jiġu verifikati fuq il-prodott lest, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

(4) Testijiet dwar l-isterilità u l-purità

Il-ħelsien minn aġenti estranji (batterji, mikoplażma, fungi u endotossini batteriċi meta jkun rilevanti) għandu jintwera f'konformità mal-Farmakopea Ewropea. Għandhom jitwettqu testijiet xierqa sabiex jintwera n-nuqqas ta' kontaminazzjoni minn sustanzi oħra skont in-natura tal-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku, il-metodu u l-kundizzjonijiet tal-manifattura. Jekk jintużaw b'mod regolari anqas testijiet milli meħtieġ mill-Farmakopea Ewropea rilevanti għal kull lott, it-testijiet imwettqa għandhom ikunu kritiċi għall-konformità mal-monografija. Għandha tiġi fornuta prova li l-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku jissodisfa r-rekwiżiti, jekk jiġi ttestjat b'mod sħiħ skont il-monografija.

(5) Umdità residwa

Kull lott ta' prodott jew pillola lijofilizzat għandu jiġi ttestjat għall-umdità residwa.

(6) Volum tal-mili

Għandhom jitwettqu testijiet xierqa biex jintwera l-volum korrett tal-mili.

IIIa.2E3. **Standards jew materjali ta' referenza**

Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-proċess ta' manifattura użat biex jiġi stabbilit il-materjal ta' referenza. Jekk ikun intuża aktar minn standard ta' referenza wieħed għal test partikolari matul l-iżvilupp tal-prodott, għandha tiġi pprovduta storja tal-kwalifika li tiddeskrivi kif inżammet ir-relazzjoni bejn l-istandards differenti.

Jekk jintużaw preparazzjonijiet u standards ta' referenza differenti minn dawk tal-Farmakopea Ewropea, dawn għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall.

IIIa.2F. **Konsistenza minn lott għall-ieħor**

IIIa.2F1. **Sustanza attiva**

Sabiex jiġi żgurat li l-kwalità tas-sustanza attiva tkun konsistenti minn lott għall-ieħor u biex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet, għandha tiġi pprovduta *data* minn lottijiet rappreżentattivi.

IIIa.2F2. **Prodott lest**

Sabiex jiġi żgurat li l-kwalità tal-prodott tkun konsistenti minn lott għall-ieħor u biex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet, għandu jiġi pprovdut protokoll sħiħ ta' tliet lottijiet konsekuttivi rappreżentattivi tal-produzzjoni ta' rutina.

IIIa.2G. **Testijiet tal-istabbiltà**

(1) It-testijiet tal-istabbiltà jkopru l-istabbiltà tas-sustanza attiva u tal-prodott lest, inkluż(i) is-solvent(i), jekk rilevanti. Jekk is-sustanzi attivi jinħażnu, il-kundizzjonijiet u t-tul maħsuba tal-ħażna għandhom jiġu definiti abbażi tad-*data* dwar l-istabbiltà; dawn jistgħu jinkisbu jew permezz tal-ittestjar tas-sustanzi attivi nfushom jew permezz ta' ttestjar xieraq tal-prodott lest.

(2) Għandha tingħata deskrizzjoni tat-testijiet imwettqa biex jappoġġaw il-ħajja fuq l-ixkaffa, il-kundizzjonijiet tal-ħżin rakkomandati u l-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-perjodu ta' stabbiltà propost mill-applikant. Dawk it-testijiet għandhom dejjem ikunu studji f'ħin reali; huma għandhom jitwettqu fuq mhux anqas minn tliet lottijiet rappreżentattivi prodotti skont il-proċess tal-produzzjoni deskritt u fuq prodotti maħżuna fil-kontenitur(i) finali; dawk it-testijiet jinkludu testijiet tal-istabbiltà bijoloġika u fiżikokimika mwettqa f'intervalli regolari, għall-prodott lest sat-tmiem il-ħajja fuq l-ixkaffa ddikjarata.

(3) Il-konklużjonijiet għandhom jinkludu r-riżultati tal-analiżijiet, li jiġġustifikaw il-ħajja fuq l-ixkaffa proposta fil-kundizzjonijiet tal-ħżin kollha proposti. Ir-riżultati miksuba matul l-istudju tal-istabbiltà għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġu definiti l-ispeċifikazzjonijiet xierqa tal-formulazzjoni u r-rilaxx biex tiġi żgurata l-konformità tal-prodott mal-ħajja fuq l-ixkaffa ddikjarata.

(4) Fil-każ ta' prodotti mogħtija fl-għalf, għandha tingħata wkoll informazzjoni kif meħtieġ dwar il-ħajja fuq l-ixkaffa tal-prodott, fl-istadji differenti tat-taħlit, meta jitħallat skont l-istruzzjonijiet rakkomandati.

(5) Meta prodott lest ikun jeħtieġ rikostituzzjoni qabel jingħata jew jingħata fl-ilma tax-xorb, huma meħtieġa d-dettalji tal-ħajja fuq l-ixkaffa proposta għall-prodott rikostitwit kif rakkomandat. Għandha tiġi ppreżentata *data* li tappoġġa l-ħajja fuq l-ixkaffa proposta għall-prodott rikostitwit.

(6) Fil-każ ta' kontenituri b'ħafna dożi, fejn ikun rilevanti, għandha tiġi ppreżentata d-*data* dwar l-istabbiltà biex tiġġustifika ħajja fuq l-ixkaffa għall-prodott wara li jkun ittaqqab jew infetaħ għall-ewwel darba u għandha tiġi definita speċifikazzjoni waqt l-użu.

(7) Meta prodott lest jista' jwassal għal prodotti ta' degradazzjoni, l-applikant għandu jiddikjara dawk il-prodotti u jindika l-metodi ta' identifikazzjoni u l-proċeduri ta' ttestjar użati.

(8) Id-*data* dwar l-istabbiltà miksuba minn prodotti kkombinati tista' tintuża meta dan ikun iġġustifikat b'mod adegwat għal prodotti derivati li jkun fihom wieħed jew aktar mill-istess komponenti.

(9) Għandha tintwera l-effikaċja ta' kwalunkwe sistema preżervattiva. L-informazzjoni dwar l-effikaċja tal-preservattivi fi prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi simili oħra mill-istess manifattur tista' tkun suffiċjenti.

IIIa.2H. **Informazzjoni oħra**

L-informazzjoni relatata mal-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju bijoloġiku li mhijiex koperta mill-Parti IIIa.2 sa IIIa2G tista' tiġi inkluża fil-fajl.

IIIa.3. ***Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)***

(1) Kull rapport ta' studju għandu jinkludi:

(a) kopja tal-pjan tal-istudju (protokoll);

(b) dikjarazzjoni ta' konformità mal-prattika tajba tal-laboratorju, fejn applikabbli;

(c) deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati;

(d) deskrizzjoni u ġustifikazzjoni tas-sistema tat-test;

(e) deskrizzjoni tar-riżultati miksuba, f'dettall suffiċjenti biex tippermetti li r-riżultati jkunu jistgħu jiġu evalwati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur;

(f) analiżi statistika tar-riżultati fejn ikun xieraq;

(g) diskussjoni tar-riżultati, b'kumment dwar il-livelli ta' effetti osservati u mhux osservati, u dwar kwalunkwe riżultat mhux tas-soltu;

(h) l-isem tal-laboratorju;

(i) l-isem tad-direttur tal-istudju;

(j) il-firma u d-data;

(k) il-post u l-perjodu ta' żmien li matulu sar l-istudju;

(l) il-kjavi għall-abbrevjazzjonijiet u l-kodiċijiet, irrispettivament minn jekk ikunux aċċettati internazzjonalment jew le;

(m) deskrizzjoni tal-proċeduri matematiċi u statistiċi.

(2) L-istudji ppubblikati jistgħu jiġu aċċettati jekk ikun fihom ammont suffiċjenti ta' *data* u dettalji suffiċjenti biex jippermettu valutazzjoni indipendenti. It-tekniki sperimentali għandhom jiġu deskritti f'dettall tali li jkunu jistgħu jiġu riprodotti, u l-investigatur għandu jistabbilixxi l-validità tagħhom. Is-sommarji ta' studji li għalihom ma jkunux disponibbli rapporti dettaljati m'għandhomx jiġu aċċettati bħala dokumentazzjoni valida. Biex jiġu indirizzati ċerti rekwiżiti tas-sigurtà, tista' ssir referenza għall-EPMAR meta s-sustanza tkun ġiet evalwata qabel għall-istabbiliment tal-MRLs. Meta ssir referenza għall-EPMARs, ma jkunx hemm bżonn li jiġu ppreżentati studji diġà evalwati bħala parti mill-evalwazzjoni tal-MRL; għandhom jiġu pprovduti biss l-istudji ġodda mhux disponibbli għall-valutazzjoni tal-MRL. Jekk ir-rotta tal-esponiment (pereżempju, għall-utent) ma tkunx identika għar-rotta użata skont ir-Regolament (UE) 2018/782, jistgħu jkunu meħtieġa studji ġodda.

IIIa.3A. **Testijiet dwar is-sigurtà**

(1) Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà għandha tkun adegwata għall-valutazzjoni ta':

(a) it-tossiċità potenzjali tal-prodott mediċinali veterinarju u kwalunkwe effett perikoluż jew mhux mixtieq fl-ispeċi fil-mira, li jista' jseħħ fil-kundizzjonijiet proposti tal-użu;

(b) ir-riskji potenzjali li jistgħu jirriżultaw mill-esponiment tal-bnedmin għall-prodott mediċinali veterinarju, pereżempju, waqt l-għoti tiegħu lill-annimal;

(c) ir-riskji potenzjali għall-ambjent li jirriżultaw mill-użu tal-prodott mediċinali veterinarju.

(2) F'xi każijiet, jista' jkun meħtieġ li jiġu ttestjati l-metaboliti tal-kompost oriġinarju meta dawn jirrappreżentaw ir-residwi ta' tħassib.

(3) Eċċipjent użat għall-ewwel darba fi prodott mediċinali veterinarju jew b'mezz ġdid ta' amministrazzjoni għandu jiġi ttrattat bħal sustanza attiva.

(4) Għandhom jiġu indirizzati t-taqsimiet kollha elenkati fil-Parti IIIa.3 A. Skont in-natura tal-prodott, ċerti taqsimiet jistgħu ma jkunux rilevanti u l-istudji jistgħu jitħallew barra, fejn ikun ġustifikat.

IIIa.3A1. **Identifikazzjoni preċiża tal-prodott u tas-sustanza(i) attiva(i) tiegħu:**

(a) id-denominazzjoni internazzjonali komuni (INN);

(b) l-Isem tal-Unjoni Internazzjonali tal-Kimika Pura u Applikata (IUPAC);

(c) in-numru tal-Chemical Abstract Service (CAS);

(d) il-klassifikazzjoni terapewtika, farmakoloġika u kimika;

(e) is-sinonimi u l-abbrevjazzjonijiet;

(f) il-formula strutturali;

(g) il-formula molekulari;

(h) il-piż molekulari;

(i) il-grad ta' impurità;

(j) il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-impuritajiet;

(k) deskrizzjoni tal-proprjetajiet fiżiċi;

(l) is-solubilità fl-ilma u s-solventi organiċi espressi f'g/l, b'indikazzjoni tat-temperatura;

(m) ir-rifrazzjoni tad-dawl, ir-rotazzjoni ottika, eċċ.;

(n) il-formulazzjoni tal-prodott.

IIIa.3A2. **Farmakoloġija**

(1) L-istudji farmakoloġiċi huma ta' importanza fundamentali biex jiġu ċċarati l-mekkaniżmi li bihom il-prodott mediċinali veterinarju jipproduċi l-effetti terapewtiċi tiegħu, u għalhekk għandhom jiġu inklużi l-istudji farmakoloġiċi li jitwettqu fuq l-ispeċi ta' annimal fil-mira u, fejn applikabbli, fuq speċijiet ta' annimali mhux fil-mira. Tista' ssir kontroreferenza, jekk applikabbli, għall-istudji ppreżentati fil-Parti 4 tal-fajl.

(2) L-istudji farmakoloġiċi jistgħu jassistu wkoll biex wieħed jifhem il-fenomeni tossikoloġiċi. Meta prodott mediċinali veterinarju jipproduċi effetti farmakoloġiċi fin-nuqqas ta' rispons tossiku, jew b'doża aktar baxxi minn dawk meħtieġa biex tiġi kkawżata t-tossiċità, dawk l-effetti farmakoloġiċi għandhom jiġu kkunsidrati matul l-evalwazzjoni tas-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju.

(3) Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà għandha dejjem tkun preċeduta mid-dettalji tal-investigazzjonijiet farmakoloġiċi mwettqa fuq annimali tal-laboratorju u l-informazzjoni rilevanti kollha osservata matul l-istudji kliniċi fuq l-annimal fil-mira.

IIIa.3A2.1. **Farmakodinamika**

Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-mekkaniżmu ta' azzjoni tas-sustanza(i) attiva(i), flimkien ma' informazzjoni dwar l-effetti farmakodinamiċi primarji u sekondarji sabiex tgħin fil-fehim ta' kwalunkwe effett avvers fl-istudji fuq l-annimali. Ir-rappurtar dettaljat tal-proprjetajiet farmakodinamiċi relatati mal-effett terapewtiku għandu jiġi rrappurtat fil-Parti 4 A tal-fajl.

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetika**

Għandha tiġi pprovduta *data* dwar id-destin tas-sustanza attiva u tal-metaboliti tagħha fl-annimali tal-laboratorju, li tkopri l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eskrezzjoni (ADME). Id-*data* għandha tkun relatata mas-sejbiet dwar id-doża/effett fl-istudji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi, biex jiġi determinat l-esponiment adegwat.

IIIa.3A3. **Tossikoloġija**

(1) Id-dokumentazzjoni dwar it-tossikoloġija għandha ssegwi l-gwida ppubblikata mill-Aġenzija dwar l-approċċ ġenerali għall-ittestjar u l-gwida dwar studji partikolari. Din il-gwida tinkludi d-*data* tossikoloġika meħtieġa għall-istabbiliment tas-sigurtà tal-utent, u l-valutazzjoni tal-effetti avversi fl-annimali fil-mira u fl-ambjent.

(2) L-istudji dwar it-tossiċità għandhom jitwettqu bis-sustanza(i) attiva(i), u mhux bil-prodott ifformulat, sakemm ma jkunx meħtieġ speċifikament mod ieħor.

(3) L-istudji fuq l-annimali għandhom jitwettqu f'razez stabbiliti ta' annimali tal-laboratorju li għalihom (preferibbilment) tkun disponibbli *data* storika.

IIIa.3A3.1. **Tossiċità b'doża waħda**

L-istudji dwar it-tossiċità b'doża waħda jistgħu jintużaw biex ibassru:

(a) l-effetti possibbli ta' doża eċċessiva akuta fl-ispeċi fil-mira;

(b) l-effetti possibbli ta' amministrazzjoni aċċidentali lill-bnedmin;

(c) id-doži li jistgħu jintużaw b'mod utli fl-istudji b'doži ripetuti.

L-istudji dwar it-tossiċità b'doża waħda għandhom jiżvelaw l-effetti tossiċi akuti tas-sustanza u ż-żmien għall-bidu u r-remissjoni tagħhom.

L-istudji li għandhom jitwettqu għandhom jintgħażlu bil-ħsieb li tiġi pprovduta informazzjoni dwar is-sigurtà tal-utent, pereżempju, jekk ikun anticipat esponiment sostanzjali permezz ta' inalazzjoni jew kuntatt dermali tal-utent tal-prodott mediċinali veterinarju, għandhom jiġu studjati dawk ir-rotot ta' esponiment.

IIIa.3A3.2. **Tossiċità b'doża ripetuta**

It-testijiet tat-tossiċità b'doži ripetuti huma maħsuba biex jiżvelaw kwalunkwe bidla fiżjoloġika u/jew patoloġika kkawżata mill-għoti ripetut tas-sustanza attiva jew ta' kombinazzjoni tas-sustanzi attivi taħt eżami, u biex jiddeterminaw kif dawk il-bidliet huma relatati mad-dożaġġ.

Studju dwar it-tossiċità b'doża ripetuta fi speċi waħda ta' annimal sperimentali normalment għandu jkun biżżejjed. Dan l-istudju jista' jiġi sostitwit bi studju mwettaq fl-annimal fil-mira. Il-frekwenza u r-rotta ta' amministrazzjoni, u t-tul tal-istudju għandhom jintgħażlu b'kont meħud tal-kundizzjonijiet proposti tal-użu kliniku u/jew tal-esponiment tal-utent. L-applikant għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu għall-firxa u t-tul tal-istudji u d-dożaġġi magħżula.

IIIa.3A3.3. **Tolleranza fl-ispeċi fil-mira**

Għandu jiġi pprovdut sommarju ta' kwalunkwe sinjal ta' intolleranza li jkun ġie osservat matul l-istudji mwettqa, normalment bil-formulazzjoni finali, fl-ispeċi fil-mira skont ir-rekwiżiti tal-Parti IIIa.4A4 (sigurtà tal-annimal fil-mira). Għandhom jiġu identifikati l-istudji kkonċernati, id-dożaġġi li bihom tkun seħħet l-intolleranza, u l-ispeċijiet u r-razez ikkonċernati. Għandhom jiġu pprovduti wkoll id-dettalji ta' kwalunkwe bidla fiżjoloġika mhux mistennija. Ir-rapporti sħaħ ta' dawk l-istudji għandhom jiġu inklużi fil-Parti 4 tal-fajl.

IIIa.3A3.4. **Tossiċità riproduttiva li tinkludi t-tossiċità tal-iżvilupp**

(1) Studju tal-effetti fuq ir-riproduzzjoni

Għall-prodotti maħsuba biex jintużaw f'annimali għat-tnissil, għandhom jiġu pprovduti studji dwar is-sigurtà riproduttiva f'konformità mal-VICH GL43. Mhumiex mistennija studji dwar it-tossiċità riproduttiva f'annimali tal-laboratorju għall-evalwazzjoni tal-effetti fuq l-utent.

(2) Studju tat-tossiċità tal-iżvilupp

Għall-evalwazzjoni tal-effetti fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira, mhumiex meħtieġa studji dwar it-tossiċità tal-iżvilupp għal prodotti maħsuba biss biex jintużaw f'annimali mhux għat-tnissil. Għal prodotti oħra, għandu jsir studju dwar it-tossiċità tal-iżvilupp f'mill-anqas speċi waħda, li tista' tkun l-ispeċi fil-mira.

Għall-evalwazzjoni tas-sigurtà tal-utent, għandu jsir ittestjar standard tat-tossiċità tal-iżvilupp skont it-testijiet standard ibbażati fuq gwida stabbilita (inkluża l-VICH GL32 u t-testijiet tal-OECD) fil-każijiet kollha fejn jista' jkun mistenni esponiment sinifikanti tal-utent.

IIIa.3A3.5. **Ġenotossiċità**

Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, għandhom jitwettqu testijiet għall-potenzjal ġenotossiku biex jiġu żvelati l-bidliet li sustanza tista' tikkawża fil-materjal ġenetiku taċ-ċelloli. Kwalunkwe sustanza maħsuba biex tiġi inkluża fi prodott mediċinali veterinarju għall-ewwel darba għandha tiġi valutata għall-proprjetajiet ġenotossiċi.

Ġeneralment għandha titwettaq batterija standard ta' testijiet tal-ġenotossiċità skont testijiet standard ibbażati fuq gwida stabbilita (inklużi l-VICH GL23 u t-testijiet tal-OECD) fuq is-sustanza(i) attiva(i).

IIIa.3A3.6. **Karċinoġeniċità**

Id-deċiżjoni dwar jekk ikunx meħtieġ ittestjar tal-karċinoġeniċità għandha tqis ir-riżultati tat-testijiet tal-ġenotossiċità, ir-relazzjonijiet bejn l-istruttura u l-attività u s-sejbiet f'testijiet tat-tossiċità b'dożi ripetuti li jistgħu juru l-potenzjal għal bidliet iper-/neoplastiċi.

Għandha tiġi kkunsidrata kwalunkwe speċifiċità magħrufa għall-ispeċi tal-mekkaniżmu ta' tossiċità, kif ukoll kwalunkwe differenza fil-metaboliżmu bejn l-ispeċi tat-test, l-ispeċi ta' annimal fil-mira, u l-bnedmin.

L-ittestjar tal-karċinoġeniċità għandu jitwettaq skont testijiet standard ibbażati fuq gwida stabbilita (inklużi l-VICH GL28 u t-testijiet tal-OECD).

IIIa.3A3.7. **Eċċezzjonijiet**

Meta prodott mediċinali veterinarju jkun maħsub għal użu topiku, l-assorbiment sistemiku għandu jiġi investigat fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira. Jekk jiġi ppruvat li l-assorbiment sistemiku jkun negliġibbli, it-testijiet tat-tossiċità b'doża ripetuta, it-testijiet għat-tossiċità tal-iżvilupp u t-testijiet tal-karċinoġeniċità jistgħu jitħallew barra, sakemm:

(a) fil-kundizzjonijiet maħsuba tal-użu, wieħed jistenna l-inġestjoni orali tal-prodott mediċinali veterinarju mill-annimal, jew

(b) fil-kundizzjonijiet maħsuba tal-użu, wieħed jistenna l-esponiment orali tal-utent tal-prodott mediċinali veterinarju.

IIIa.3A4. **Rekwiżiti oħrajn**

IIIa.3A4.1. **Studji speċjali**

Għal gruppi partikolari ta' sustanzi, jew jekk l-effetti osservati waqt studji b'doża ripetuti fl-annimali jinkludu bidliet indikattivi ta', pereżempju, immunoġeniċità, immunotossiċità, newrotossiċità jew disfunzjoni endokrinali, għandu jkun meħtieġ ittestjar ulterjuri, pereżempju, studji ta' sensitizzazzjoni jew testijiet ta' newrotossiċità ttardjata. Skont in-natura tal-prodott, jista' jkun meħtieġ li jsiru studji addizzjonali biex jiġi valutat il-mekkaniżmu sottostanti tal-effett tossiku jew il-potenzjal ta' irritazzjoni.

Għall-prodotti li għalihom jista' jkun hemm esponiment għall-ġilda u l-għajnejn, għandhom jiġu pprovduti studji dwar l-irritazzjoni u s-sensitizzazzjoni. Dawk l-istudji normalment għandhom jitwettqu bil-formulazzjoni finali.

Fit-tfassil ta' dawn l-istudji u fl-evalwazzjoni tar-riżultati tagħhom għandhom jiġu kkunsidrati l-istat tal-għarfien xjentifiku u l-gwida stabbilita.

IIIa.3A4.2. **Osservazzjonijiet fil-bnedmin**

Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar jekk is-sustanzi farmakoloġikament attivi tal-prodott mediċinali veterinarju jintużawx bħala prodotti mediċinali fit-terapija tal-bniedem; jekk dan ikun il-każ, għandha ssir kumpilazzjoni mill-istudji ppubblikati tal-effetti kollha osservati (inklużi r-reazzjonijiet avversi) fil-bnedmin u tal-kawża tagħhom, sa fejn dawn jistgħu jkunu importanti għall-valutazzjoni tas-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju, meta l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji nfushom ma jintużawx jew ma jkunux għadhom jintużaw bħala prodotti mediċinali fit-terapija tal-bniedem għal raġunijiet ta' sigurtà, dawn għandhom jiġu ddikjarati jekk ikunu disponibbli għall-pubbliku.

IIIa.3A4.3. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fil-bnedmin**

Ir-rekwiżiti tad-*data* msemmija f'dan il-punt huma relatati ma' sustanzi antibatteriċi u jistgħu ma jkunux applikabbli għal tipi oħra ta' antimikrobiċi (jiġifieri antivirali, antifungali u aġenti antiprotożoarji); għal sustanzi għajr antibatteriċi li għalihom l-eżistenza ta' reżistenza għall-antimikrobiċi tkun stabbilita sewwa, jistgħu jiġu segwiti l-istess rekwiżiti, fejn applikabbli.

Hija neċessarja *data* dwar it-tfaċċar potenzjali ta' batterji reżistenti jew id-determinanti tar-reżistenza ta' rilevanza għas-saħħa tal-bniedem li jkunu assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji. Il-mekkaniżmu tal-iżvilupp u tal-għażla ta' din ir-reżistenza huwa partikolarment importanti f'dan ir-rigward. Fejn ikun meħtieġ, għandhom jiġu proposti miżuri biex jiġi limitat l-iżvilupp tar-reżistenza mill-użu maħsub tal-prodott mediċinali veterinarju.

Id-*data* dwar ir-reżistenza rilevanti għall-użu kliniku tal-prodott fl-annimali fil-mira għandha tiġi indirizzata skont il-Parti IIIa.4A2. Fejn ikun rilevanti, għandha ssir kontroreferenza għad-*data* stabbilita fil-Parti IIIa.4A2.

(1) Fil-każ tal-annimali li jipproduċu l-ikel, il-valutazzjoni tar-riskju għandha tindirizza:

(a) l-identifikazzjoni ta' batterji reżistenti jew ta' determinanti tar-reżistenza li jistgħu jkunu assoċjati ma' mard tal-bniedem (batterji żoonotiċi u/jew kommensali) u jintgħażlu bl-użu tal-prodott mediċinali veterinarju antimikrobiku fl-annimali fil-mira (identifikazzjoni tal-periklu);

(b) il-probabbiltà ta' rilaxx tal-periklu(i) identifikat(i) mill-ispeċi ta' annimal fil-mira bħala riżultat tal-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jkun qed jiġi eżaminat;

(c) il-probabbiltà ta' esponiment sussegwenti tal-bniedem għall-periklu(i) identifikat(i) permezz tal-ikel jew permezz ta' kuntatt dirett, u l-konsegwenzi li jirriżultaw (effetti avversi fuq is-saħħa) għas-saħħa tal-bniedem. Hemm gwida disponibbli fil-VICH GL27 u fl-EU GLs.

(2) Għall-annimali tal-kumpanija, il-konsiderazzjoni tar-riskju għas-saħħa tal-bniedem jew għas-saħħa pubblika għandha tindirizza:

(a) l-identifikazzjoni ta' batterji reżistenti jew ta' determinanti tar-reżistenza li jistgħu jkunu assoċjati ma' mard tal-bniedem u jintgħażlu bl-użu tal-prodott mediċinali veterinarju antimikrobiku fl-annimali fil-mira;

(b) stima tal-esponiment tal-batterji żoonotiċi u kommensali fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira abbażi tal-kundizzjonijiet tal-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jkun qed jiġi eżaminat;

(c) il-konsiderazzjoni tal-esponiment sussegwenti tal-bniedem għall-AMR, u l-konsegwenzi li jirriżultaw għas-saħħa tal-bniedem.

(3) Għandha tiġi indirizzata r-reżistenza fl-ambjent.

IIIa.3A5. **Sigurtà tal-utent**

It-taqsima dwar is-sigurtà tal-utent għandha tinkludi valutazzjoni tal-effetti misjuba fil-Parti IIIa.3 A sa IIIa.3A4 u torbotha mat-tip u l-firxa ta' esponiment tal-bniedem għall-prodott bil-għan li jiġu fformulati twissijiet xierqa għall-utent u miżuri oħra għall-ġestjoni tar-riskju.

Is-sigurtà tal-utent għandha tiġi indirizzata skont il-linji gwida tas-CVMP.

IIIa.3A6. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali**

IIIa.3A6.1. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali ta' prodotti mediċinali veterinarji li ma fihomx jew li ma jikkonsistux minn organiżmi ġenetikament modifikati**

(1) Għandha titwettaq valutazzjoni tar-riskju ambjentali biex jiġu valutati l-effetti potenzjali ta' ħsara, li l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju jista' jikkawża lill-ambjent u biex jiġi identifikat ir-riskju ta' dawk l-effetti. Il-valutazzjoni għandha tidentifika wkoll kwalunkwe miżura ta' prekawzjoni li tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas dan ir-riskju.

(2) Din il-valutazzjoni tikkonsisti minn żewġ fażijiet. L-ewwel fażi tal-valutazzjoni għandha dejjem titwettaq. Id-dettalji tal-valutazzjoni għandhom jiġu pprovduti skont il-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Din għandha tindika l-esponiment potenzjali tal-ambjent għall-prodott u l-livell ta' riskju assoċjat ma' kwalunkwe esponiment bħal dan billi jitqiesu b'mod partikolari l-elementi li ġejjin:

(a) l-ispeċijiet ta' annimali fil-mira, u l-mudell propost tal-użu;

(b) il-metodu ta' amministrazzjoni, b'mod partikolari kemm ikun probabbli li l-prodott jidħol direttament fis-sistemi ambjentali;

(c) l-eskrezzjoni possibbli tal-prodott, is-sustanzi attivi tiegħu jew il-metaboliti rilevanti fl-ambjent mill-annimali ttrattati; il-persistenza f'dawn l-eskrementi;

(d) ir-rimi ta' prodott mediċinali veterinarju mhux użat jew prodott ieħor ta' skart.

(3) Fit-tieni fażi, għandha ssir aktar investigazzjoni speċifika tad-destin u l-effetti tal-prodott fuq ekosistemi partikolari, skont il-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Għandhom jiġu kkunsidrati l-firxa tal-esponiment tal-prodott għall-ambjent, u l-informazzjoni disponibbli dwar il-proprjetajiet fiżiċi/kimiċi, farmakoloġiċi u/jew tossikoloġiċi tas-sustanza(i) kkonċernata(i), inklużi l-metaboliti fil-każ ta' riskju mhux identifikat, li tkun inkisbet matul it-twettiq tat-testijiet u l-provi l-oħra meħtieġa minn dan ir-Regolament.

Fil-każ ta' prodotti maħsuba għal speċijiet li jipproduċu l-ikel, is-sustanzi persistenti, bijoakkumulattivi u tossiċi (PBT) jew persistenti ħafna u bijoakkumulattivi ħafna (vPvB) għandhom jiġu kklassifikati skont il-kriterji fl-Anness XIII tar-Regolament REACH u jiġu valutati skont il-gwida għall-valutazzjoni PBT u vPvB tas-sustanzi fil-mediċini veterinarji ppubblikata mill-Aġenzija

IIIa.3A6.2. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati**

(1) Fil-każ ta' prodott mediċinali veterinarju li jkun fih jew li jkun jikkonsisti minn organiżmi ġenetikament modifikati, l-applikazzjoni għandha tkun akkumpanjata wkoll mid-dokumenti meħtieġa skont l-Artikolu 2 u l-Parti C tad-Direttiva 2001/18/KE.

(2) L-effetti avversi potenzjali fuq is-saħħa tal-bniedem u l-ambjent, li jistgħu jseħħu permezz ta' trasferiment tal-ġeni minn OĠM għal organiżmi oħra jew li jirriżultaw minn modifiki ġenetiċi, għandhom jiġu valutati b'mod preċiż fuq bażi ta' każ b'każ. L-għan ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali bħal din huwa li jiġu identifikati u evalwati l-effetti avversi potenzjali diretti u indiretti, immedjati jew ittardjati tal-OĠM fuq is-saħħa tal-bniedem u l-ambjent (inklużi l-pjanti u l-annimali) u għandha titwettaq skont il-prinċipji tal-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE.

IIIa.3B. **Testijiet tar-residwi**

(1) Għall-finijiet ta' dan il-punt, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet tar-Regolament (KE) Nru 470/2009.

(2) L-għan li jiġi studjat it-tnaqqis tar-residwi mit-tessut li jittiekel jew mill-bajd, il-ħalib u l-għasel (ix-xama' jekk ikun xieraq) derivati minn annimali ttrattati huwa li jiġi stabbilit f'liema kundizzjonijiet u sa liema punt ir-residwi jistgħu jippersistu f'oġġetti tal-ikel prodotti minn dawk l-annimali. Barra minn hekk, l-istudji għandhom jippermettu d-determinazzjoni ta' perjodu tal-irtirar.

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

(a) sa fejn, u għal kemm żmien, ir-residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew il-metaboliti tiegħu jippersistu fit-tessuti li jittieklu tal-annimal ittrattat jew fil-ħalib, il-bajd u/jew l-għasel (ix-xama' jekk ikun xieraq) miksuba minnu;

(b) li sabiex jiġi evitat kwalunkwe riskju għas-saħħa tal-konsumatur ta' oġġetti tal-ikel minn annimali ttrattati, huwa possibbli li jiġu stabbiliti perjodi realistiċi tal-irtirar li jistgħu jiġu osservati f'kundizzjonijiet prattiċi ta' biedja;

(c) li l-metodi analitiċi użati fl-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi jkunu validati b'mod suffiċjenti biex jipprovdu l-garanziji neċessarji li d-*data* ppreżentata dwar ir-residwi tkun adatta bħala bażi għal perjodu tal-irtirar.

IIIa.3B1. **Identifikazzjoni tal-prodott**

Għandha tiġi pprovduta identifikazzjoni tal-prodott(i) mediċinali veterinarju(i) użat(i) fl-ittestjar, li tinkludi:

(a) il-kompożizzjoni;

(b) ir-riżultati tat-testijiet fiżiċi u kimiċi (potenza u purità) għal-lott(ijiet) rilevanti;

(c) l-identifikazzjoni tal-lott.

IIIa.3B2. **Tnaqqis tar-residwi**

(1) L-għan ta' dawn l-istudji, li jkejlu r-rata li biha r-residwi jonqsu fl-annimal fil-mira wara l-aħħar għoti tal-prodott mediċinali veterinarju, huwa li jippermettu d-determinazzjoni tal-perjodi tal-irtirar neċessarji biex jiġi żgurat li ma jkun hemm l-ebda residwu li jista' jikkostitwixxi periklu għall-konsumaturi fl-oġġetti tal-ikel miksuba mill-annimali ttrattati.

(2) Għandu jiġi rrappurtat l-istatus attwali tal-limiti massimi ta' residwi għall-komponenti tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ispeċi fil-mira rilevanti.

(3) Il-livelli tar-residwi preżenti għandhom jiġu determinati f'għadd suffiċjenti ta' punti ta' żmien wara li l-annimali tat-test ikunu rċevew id-doża finali tal-prodott mediċinali veterinarju. L-istudji fuq il-mammiferi u t-tjur għandhom jitwettqu skont il-VICH GL48 u linji gwida rilevanti oħra. L-istudji dwar ir-residwi fl-għasel għandhom jitwettqu skont il-VICH GL56 u l-istudji dwar it-tnaqqis fl-ispeċijiet akkwatiċi skont il-VICH GL57.

(4) Fuq il-bażi tal-evalwazzjoni, għandu jiġi indirizzat ir-raġunament għall-perjodu tal-irtirar propost.

IIIa.3B3. **Metodu analitiku tar-residwi**

(1) L-istudju (studji) dwar it-tnaqqis tar-residwi, il-metodi analitiċi u l-validazzjoni tiegħu (tagħhom) għandhom jitwettqu skont il-VICH GL49.

(2) L-idoneità tal-metodu analitiku propost għandha tiġi evalwata fir-rigward tal-istat tal-għarfien xjentifiku u tekniku fil-mument li tiġi ppreżentata l-applikazzjoni.

IIIa.4. ***Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))***

IIIa.4 A. **Studji prekliniċi**

L-istudji prekliniċi għandhom l-għan li jinvestigaw is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott fl-annimali fil-mira u huma meħtieġa li jistabbilixxu l-attività farmakoloġika, il-proprjetajiet farmakokinetiċi, id-doża u l-intervall tad-dożaġġ, ir-reżistenza (jekk applikabbli) u t-tolleranza tal-prodott tal-annimali fil-mira.

IIIa.4A1. **Farmakoloġija**

IIIa.4A1.1. **Farmakodinamika**

(1) Għandhom jiġu kkaratterizzati l-effetti farmakodinamiċi tas-sustanza(i) attiva(i) inkluża/inklużi fil-prodott mediċinali veterinarju.

(2) Il-mod ta' azzjoni u l-effetti farmakoloġiċi li fuqhom tkun ibbażata l-applikazzjoni rakkomandata fil-prattika għandhom jiġu deskritti b'mod adegwat, inklużi l-effetti sekondarji (jekk ikun hemm). B'mod ġenerali, għandhom jiġu investigati l-effetti fuq il-funzjonijiet prinċipali tal-ġisem. Ir-riżultati għandhom jiġu espressi f'termini kwantitattivi (bl-użu, pereżempju, ta' kurvi tal-effett skont id-doża, kurvi tal-effett mal-ħin, eċċ.) u, fejn ikun possibbli, bi tqabbil ma' sustanza li l-attività tagħha tkun magħrufa sewwa. Fejn jingħad li jkun hemm attività ogħla għal sustanza attiva, id-differenza għandha tiġi dimostrata u murija li tkun statistikament sinifikanti.

(3) Għandu jiġi investigat kwalunkwe effett tal-karatteristiċi l-oħra tal-prodotti (bħar-rotta ta' amministrazzjoni jew il-formulazzjoni) fuq l-attività farmakoloġika tas-sustanza attiva.

(4) It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri standard, għandhom jiġu deskritt f'dettall tali li jippermettilhom li jiġu riprodotti, u li tiġi stabbilita l-validità tagħhom. Ir-riżultati sperimentali għandhom jiġu stabbiliti b'mod ċar u għandu jiġi ppreżentat ir-riżultat ta' kwalunkwe tqabbil statistiku.

(5) Sakemm ma jingħatawx raġunijiet adegwati għall-kuntrarju, għandha tiġi investigata wkoll kwalunkwe modifika kwantitattiva tar-risponsi li jirriżultaw mill-amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza.

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetika**

(1) Hija meħtieġa *data* farmakokinetika bażika dwar is-sustanza attiva fil-kuntest ta' valutazzjoni tas-sigurtà tal-annimali fil-mira u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ispeċijiet fil-mira, b'mod partikolari jekk dan jikkonċerna sustanza jew formulazzjoni ġdida.

(2) L-objettivi tal-istudji farmakokinetiċi fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira jistgħu jinqasmu f'erba' oqsma ewlenin:

(a) li jiddeskrivu l-karatteristiċi farmakokinetiċi bażiċi (jiġifieri l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eskrezzjoni) tas-sustanza attiva fil-formulazzjoni;

(b) li jinvestigaw ir-relazzjonijiet bejn ir-reġim tad-dożaġġ, il-konċentrazzjoni fil-plażma u fit-tessuti mal-ħin u l-effetti farmakoloġiċi, terapewtiċi jew tossiċi;

(c) fejn ikun xieraq, li jqabblu l-parametri farmakokinetiċi bejn speċijiet fil-mira differenti u li jesploraw differenzi possibbli bejn l-ispeċijiet li jkollhom impatt fuq is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju fl-annimali fil-mira;

(d) fejn ikun xieraq, li jqabblu l-bijodisponibbiltà biex jappoġġaw ir-rabta tal-informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja bejn prodotti, forom farmaċewtiċi, qawwiet jew rotot ta' amministrazzjoni differenti, jew li jqabblu l-impatt tal-bidliet fil-manifattura jew il-kompożizzjoni, inklużi l-formulazzjonijiet pilota u finali.

(3) Fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira, l-istudji farmakokinetiċi huma, bħala regola, neċessarji bħala komplement għall-istudji farmakodinamiċi biex jappoġġaw l-istabbiliment ta' reġimi ta' dożaġġ siguri u effettivi (rotta u sit ta' amministrazzjoni, doża, intervall tad-dożaġġ, numru ta' amministrazzjonijiet, eċċ.). Jistgħu jkunu meħtieġa studji farmakokinetiċi addizzjonali biex jiġu stabbiliti reġimi ta' dożaġġ skont ċerti varjabbli tal-popolazzjoni.

(4) Fejn ikunu ġew ippreżentati studji farmakokinetiċi taħt il-Parti 3 tal-fajl, tista' ssir kontroreferenza għal dawk l-istudji.

(5) Għall-kombinazzjonijiet fissi, jekk jogħġbok irreferi għall-Parti IV.

IIIa.4A2. **Żvilupp tar-reżistenza u r-riskju relatat fl-annimali**

(1) Għall-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi rilevanti (pereżempju, sustanzi b'attività antimikrobika u antiparassitika), għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar ir-reżistenza attwali (jekk applikabbli) u dwar it-tfaċċar potenzjali ta' reżistenza ta' rilevanza klinika għall-indikazzjoni msemmija fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira. Fejn ikun possibbli, għandha tiġi ppreżentata informazzjoni dwar il-mekkaniżmu(i) ta' reżistenza, il-bażi ġenetika molekulari tar-reżistenza, u r-rata ta' trasferiment tad-determinanti tar-reżistenza. Kull fejn ikun rilevanti, għandha tiġi ppreżentata informazzjoni dwar il-koreżistenza u r-reżistenza inkroċjata. L-applikant għandu jipproponi miżuri biex jiġi limitat l-iżvilupp tar-reżistenza f'organiżmi ta' rilevanza klinika għall-użu maħsub tal-prodott mediċinali veterinarju.

(2) Ir-reżistenza rilevanti għar-riskji għall-bnedmin għandha tiġi indirizzata fil-Parti 3 tal-fajl. Fejn ikun rilevanti, għandha ssir kontroreferenza għad-*data* stabbilita fil-Parti 3 tal-fajl.

IIIa.4A3. **Determinazzjoni u konferma tad-doża**

(1) Għandha tiġi pprovduta *data* xierqa biex tiġġustifika d-doża proposta, l-intervall tad-dożaġġ, it-tul tat-trattament u kwalunkwe intervall għat-trattament mill-ġdid.

(2) Għall-istudji mwettqa fil-kundizzjonijiet proprji tal-użu, għandha tiġi pprovduta informazzjoni rilevanti kif spjegat taħt l-istudji kliniċi.

IIIa.4A4. **Tolleranza fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira**

(1) Għandha tiġi investigata t-tolleranza lokali u sistemika tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira. L-għan tal-istudji dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira huwa li jikkaratterizzaw is-sinjali ta' intolleranza u li jistabbilixxu marġini adegwat ta' sigurtà bl-użu tar-rotta/rotot rakkomandata(i) ta' amministrazzjoni. Dan jista' jinkiseb billi tiżdied id-doża u/jew billi jiżdied it-tul tat-trattament.

(2) Ir-rapport(i) tal-istudji għandu jkun fihom dettalji tal-effetti farmakoloġiċi mistennija kollha u r-reazzjonijiet avversi kollha. It-twettiq tal-istudji dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira għandu jkun skont il-VICH u l-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija. Studji prekliniċi u provi kliniċi oħra, flimkien ma' informazzjoni rilevanti mil-letteratura ppubblikata, jistgħu jipprovdu wkoll informazzjoni dwar is-sigurtà fl-ispeċijiet fil-mira.

IIIa.4B. **Provi kliniċi**

IIIa.4B1. **Prinċipji ġenerali**

(1) Il-provi kliniċi għandhom jitfasslu, jitwettqu u jiġi rrappurtati b'kont meħud tal-VICH u l-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija. Id-*data* li toħroġ minn provi kliniċi mwettqa barra mill-Unjoni tista' tiġi kkunsidrata għall-valutazzjoni ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biss jekk id-*data* tkun rappreżentattiva b'mod suffiċjenti tas-sitwazzjoni tal-Unjoni.

(2) Id-*data* sperimentali bħall-provi esploratorji/pilota, jew ir-riżultati minn approċċi mhux sperimentali għandhom jiġu kkonfermati b'*data* miksuba f'kundizzjonijiet normali ta' użu, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

(3) L-għan tal-provi kliniċi huwa li jeżaminaw f'kundizzjonijiet normali tal-użu, is-sigurtà u l-effikaċja ta' prodott mediċinali veterinarju għall-annimali fil-mira f'kundizzjonijiet normali ta' trobbija tal-annimali u/jew bħala parti minn prattika veterinarja tajba. Huma għandhom juru l-effett tal-prodott mediċinali veterinarju wara li jingħata lill-ispeċi fil-mira bl-użu tar-reġim ta' dożaġġ propost u bir-rotta/rotot proposti ta' amministrazzjoni. It-tfassil tal-prova għandu jkollu l-għan li jappoġġa l-indikazzjonijiet u jqis kwalunkwe kontraindikazzjoni skont l-ispeċi, l-età, ir-razza u s-sess, l-istruzzjonijiet għall-użu tal-prodott mediċinali veterinarju kif ukoll kwalunkwe reazzjoni avversa li jista' jkollu.

(4) Il-provi kliniċi veterinarji kollha għandhom jitwettqu skont protokoll dettaljat tal-prova. Fil-każ ta' formulazzjonijiet maħsuba għall-użu fi provi kliniċi veterinarji fl-Unjoni, il-kliem "għall-użu fi provi kliniċi veterinarji biss" għandu jidher b'mod prominenti u li ma jitħassarx fuq it-tikketta.

(5) Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, il-provi kliniċi għandhom jitwettqu b'annimali ta' kontroll (provi kliniċi kkontrollati). Ir-riżultati tal-effikaċja miksuba bil-prodott il-ġdid għandhom jitqabblu ma' dawk mill-ispeċijiet ta' annimali fil-mira li jkunu rċevew prodott mediċinali veterinarju awtorizzat fl-Unjoni li jkun wera livell aċċettabbli ta' effikaċja u li jkun ġie approvat għall-indikazzjoni(jiet) proposta(i) għall-użu fl-istess speċijiet ta' annimali fil-mira, jew plaċebo jew l-ebda trattament. Għandhom jiġu rrappurtati r-riżultati kollha miksuba, kemm pożittivi kif ukoll negattivi.

(6) Fit-tfassil, l-analiżi u l-evalwazzjoni tal-provi kliniċi għandhom jintużaw il-prinċipji statistiċi stabbiliti skont il-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

IIIa.4B2. **Dokumentazzjoni**

Il-fajl dwar l-effikaċja għandu jinkludi d-dokumentazzjoni kollha preklinika u klinika, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le għall-prodotti mediċinali veterinarji, sabiex tkun tista' ssir valutazzjoni ġenerali oġġettiva tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott.

IIIa.4B2.1. **Riżultati tal-istudji prekliniċi**

Kull fejn ikun possibbli, għandhom jingħataw dettalji tar-riżultati ta':

(a) it-testijiet li juru l-attività farmakoloġika;

(b) it-testijiet li juru l-mekkaniżmi farmakodinamiċi sottostanti għall-effett terapewtiku;

(c) it-testijiet li juru l-profil farmakokinetiku prinċipali;

(d) it-testijiet li juru s-sigurtà tal-annimali fil-mira;

(e) it-testijiet biex tiġi determinata u kkonfermata d-doża (inkluż l-intervall tad-doża, it-tul tat-trattament u kwalunkwe intervall għat-trattament mill-ġdid);

(f) it-testijiet u l-investigazzjonijiet dwar ir-reżistenza, jekk applikabbli.

Fil-każ fejn iseħħu riżultati mhux mistennija matul it-testijiet, dawk ir-riżultati għandhom ikunu dettaljati b'mod suffiċjenti. Barra minn hekk, id-dettalji li ġejjin għandhom jiġu pprovduti fir-rapporti kollha tal-istudji prekliniċi.

(a) sommarju;

(b) protokoll tal-istudju;

(c) deskrizzjoni dettaljata tal-għanijiet, it-tfassil u t-twettiq li għandha tinkludi l-metodi, l-apparat u l-materjali użati, dettalji bħall-ispeċi, l-età, il-piż, is-sess, in-numru, ir-razza jew il-varjetà tal-annimali, l-identifikazzjoni tal-annimali, id-doża, ir-rotta u l-iskeda ta' amministrazzjoni;

(d) analiżi statistika tar-riżultati;

(e) diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju fl-annimali fil-mira.

It-tħollija barra ta' kwalunkwe *data* minn din għandha tiġi ġġustifikata.

IIIa.4B2.2. **Riżultati tal-provi kliniċi**

Id-dettalji kollha għandhom jiġu pprovduti minn kull wieħed mill-investigaturi fuq folji ta' rekords individwali fil-każ ta' trattament individwali u fuq folji ta' rekords kollettivi fil-każ ta' trattament kollettiv.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jagħmel l-arranġamenti kollha neċessarji biex jiżgura li d-dokumenti oriġinali, li kienu jiffurmaw il-bażi tad-*data* pprovduta, jinżammu għal mill-anqas ħames snin wara li l-prodott mediċinali veterinarju ma jibqax awtorizzat.

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

(a) l-għadd ta' annimali ta' kontroll u annimali tat-test ittrattati individwalment jew kollettivament, bi tqassim skont l-ispeċi, ir-razza jew il-varjetà, l-età u s-sess;

(b) l-għadd ta' annimali rtirati qabel iż-żmien mill-provi u r-raġunijiet għal dak l-irtirar;

(c) fil-każ tal-annimali ta' kontroll, jekk:

(i) ma rċevew l-ebda trattament;

(ii) irċevew plaċebo;

(iii) irċevew prodott mediċinali veterinarju ieħor awtorizzat fl-Unjoni li wera livell aċċettabbli ta' effikaċja u li ġie approvat għall-indikazzjoni(jiet) proposta(i) għall-użu fl-istess speċijiet ta' annimali fil-mira; jew

(iv) irċevew l-istess sustanza attiva li tkun qed tiġi investigata, f'formulazzjoni differenti jew minn rotta differenti;

(d) il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi osservati;

(e) osservazzjonijiet dwar l-effett fuq il-prestazzjoni tal-annimali, jekk ikun xieraq;

(f) dettalji dwar l-annimali tat-test li jistgħu jkunu f'riskju akbar minħabba l-età tagħhom, il-mod ta' trobbija jew l-għalf tagħhom, jew l-iskop li għalih ikun maħsuba, jew annimali li l-kundizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom tkun tirrikjedi konsiderazzjoni speċjali;

(g) evalwazzjoni statistika tar-riżultati.

L-investigatur prinċipali għandu jislet konklużjonijiet ġenerali dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju għall-annimali fil-mira fil-kundizzjonijiet proposti tal-użu u b'mod partikolari kwalunkwe informazzjoni relatata mal-indikazzjonijiet u l-kontraindikazzjonijiet, id-dożaġġ u t-tul medju tat-trattament u, fejn ikun xieraq, kwalunkwe interazzjoni osservata ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra jew addittivi tal-għalf kif ukoll kwalunkwe prekawzjoni speċjali li għandha tittieħed waqt it-trattament u s-sinjali kliniċi ta' doża eċċessiva, meta tiġi osservata.

TAQSIMA IIIb

REKWIŻITI GĦALL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI IMMUNOLOĠIĊI

Ir-rekwiżiti li ġejjin għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi kif definiti fl-Artikolu 4(5), ħlief fejn stipulat mod ieħor fit-Taqsima IV.

IIIb.1. ***Parti 1: Sommarju tal-fajl***

Jekk jogħġbok irreferi għat-Taqsima I.

IIIb.2. ***Parti 2: Dokumentazzjoni dwar il-kwalità (informazzjoni fiżikokimika, bijoloġika u mikrobijoloġika)***

IIIb.2.A. **Deskrizzjoni tal-prodott**

IIIb.2A1. **Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva**

(1) Il-kompożizzjoni kwalitattiva tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tfisser id-denominazzjoni jew id-deskrizzjoni ta':

(a) is-sustanza(i) attiva(i);

(b) il-kostitwenti tal-aġġuvanti;

(c) il-kostitwent(i) ta' eċċipjenti oħra, tkun xi tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità użata, inklużi l-preservattivi, l-istabbilizzaturi, is-sustanzi kuluranti, is-sustanzi li jagħtu t-togħma u aromatiċi, il-markaturi, eċċ.

(d) is-solventi għar-rikostituzzjoni ta' akkumpanjament.

(2) Dik id-*data* fil-punt (1) għandha tiġi supplimentata bi kwalunkwe *data* rilevanti dwar l-imballaġġ primarju u jekk ikun rilevanti l-imballaġġ ta' barra u, fejn ikun xieraq, il-mod tal-għeluq tiegħu, flimkien ma' dettalji tal-apparat li bih il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku jkun se jintuża jew jingħata u li se jiġi pprovdut mal-prodott mediċinali. Jekk l-apparat ma jiġix ipprovdut flimkien mal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, għandha tiġi pprovduta informazzjoni rilevanti dwar l-apparat, fejn meħtieġ għall-valutazzjoni tal-prodott.

(3) It-terminoloġija normali li għandha tintuża biex tiddeskrivi l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, minkejja l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet l-oħra tal-Artikolu 8, tfisser:

(a) fir-rigward tas-sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' wieħed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali tal-monografija inkwistjoni, li jkun obbligatorju għal dawn is-sustanzi kollha, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata;

(b) fir-rigward ta' sustanzi oħra, l-INN rakkomandata mid-WHO, li tista' tkun akkumpanjata minn denominazzjoni komuni oħra jew, fin-nuqqas ta' dawn, id-denominazzjoni xjentifika eżatta; is-sustanzi li ma jkollhomx denominazzjoni internazzjonali komuni jew denominazzjoni xjentifika eżatta għandhom jiġu deskritti permezz ta' dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex ġew ippreparati, supplimentata, fejn ikun xieraq, bi kwalunkwe dettall rilevanti ieħor;

(c) fir-rigward tas-sustanzi kuluranti, id-denominazzjoni bil-kodiċi "E" assenjat lilhom fid-Direttiva 2009/35/KE.

(4) Sabiex tingħata l-kompożizzjoni kwantitattiva tas-sustanzi attivi ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, huwa neċessarju li jiġi speċifikat kull meta jkun possibbli l-għadd ta' organiżmi, il-kontenut speċifiku ta' proteina, il-massa, l-għadd ta' Unitajiet Internazzjonali (IU) jew unitajiet ta' attività bijoloġika, għal kull unità ta' dożaġġ jew volum, u fir-rigward tal-aġġuvant u tal-kostitwenti tal-eċċipjenti, il-massa jew il-volum ta' kull wieħed minnhom, b'konsiderazzjoni xierqa għad-dettalji pprovduti fil-Parti IIb.2B.

(5) Meta unità internazzjonali ta' attività bijoloġika tkun ġiet definita, din għandha tintuża.

(6) L-unitajiet ta' attività bijoloġika li għalihom ma tkun teżisti l-ebda *data* ppubblikata għandhom jiġu espressi b'mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tal-ingredjenti, pereżempju, billi jingħata l-ammont kif determinat bit-titrazzjoni jew l-ittestjar tal-potenza tal-prodott finali.

(7) Il-kompożizzjoni għandha tingħata f'termini ta' kwantitajiet minimi u, jekk ikun xieraq, bil-kwantitajiet massimi.

IIIb.2A2. **Żvilupp tal-prodott**

(1) Għandha tiġi pprovduta spjegazzjoni fir-rigward ta', iżda tista' ma tkunx limitata għal:

(a) l-għażla tal-kompożizzjoni u l-għażla tal-kostitwenti, b'mod partikolari fir-rigward tal-funzjonijiet maħsuba tagħhom u l-konċentrazzjonijiet rispettivi tagħhom;

(b) għandha tingħata ġustifikazzjoni għall-inklużjoni ta' preservattiv fil-kompożizzjoni;

(c) l-imballaġġ primarju u l-idoneità tal-kontenitur u tas-sistema ta' għeluq tiegħu użati għall-ħażna u l-użu tal-prodott lest. Għandu jiġi ppreżentat studju tal-interazzjoni bejn il-prodott lest u l-imballaġġ primarju kull meta r-riskju ta' interazzjoni bħal din jitqies bħala possibbli, speċjalment fir-rigward ta' preparazzjonijiet injettabbli;

(d) l-imballaġġ ulterjuri possibbli, l-imballaġġ ta' barra jekk rilevanti;

(e) id-daqsijiet proposti tal-pakkett relatati mar-rotta proposta ta' amministrazzjoni, il-pożoloġija u l-ispeċijiet fil-mira;

(f) kwalunkwe ammont(i) żejda fil-formulazzjoni biex jiġi garantit kontenut minimu ta' potenza/antiġeni fi tmiem il-ħajja fuq l-ixkaffa b'ġustifikazzjoni;

(g) l-għażla tal-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva u tal-prodott lest;

(h) għandhom jiġu diskussi d-differenzi bejn il-proċess(i) tal-manifattura użati għall-produzzjoni tal-lottijiet użati fil-provi kliniċi u l-proċess deskritt fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;

(i) meta jiġi rakkomandat test ta' akkumpanjament biex jintuża mal-prodott lest (eż. test dijanjostiku), għandha tiġi pprovduta l-informazzjoni rilevanti dwar it-test.

(2) Din l-ispjegazzjoni għandha tkun appoġġata minn *data* xjentifika dwar l-iżvilupp tal-prodott.

IIIb.2B. **Deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura**

(1) Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura li takkumpanja l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 8 għandha tkun imfassla b'mod li tagħti deskrizzjoni adegwata tan-natura tal-operazzjonijiet użati, inkluża l-identifikazzjoni tal-istadji ewlenin fil-proċess tal-produzzjoni.

(2) Id-deskrizzjoni tal-proċess tal-manifattura għandha tinkludi tal-anqas:

(a) id-diversi stadji tal-manifattura (inkluża l-produzzjoni tal-antiġen u l-proċeduri ta' purifikazzjoni) akkumpanjati minn dijagramma sekwenzjali tal-proċess sabiex tkun tista' ssir valutazzjoni tar-riproduċibbiltà tal-proċedura tal-manifattura u tar-riskji ta' effetti avversi fuq il-prodotti lesti, bħall-kontaminazzjoni mikrobijoloġika;

(b) fil-każ ta' manifattura kontinwa, id-dettalji sħaħ dwar il-prekawzjonijiet meħuda biex tiġi żgurata l-omoġeneità u l-konsistenza ta' kull lott tal-prodott lest. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar kif ikun definit lott u dwar id-daqsijiet proposti tal-lott(ijiet) kummerċjali;

(c) l-elenkar tas-sustanzi kollha fl-istadji xierqa fejn jintużaw, inklużi dawk li ma jistgħux jiġu rkuprati waqt il-manifattura;

(d) id-dettalji tat-taħlit, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha użati, inkluż eżempju għal lott ta' produzzjoni rappreżentattiv;

(e) lista tal-kontrolli waqt il-proċess, inkluż l-istadju tal-manifattura li fih jitwettqu;

(f) għall-prodotti sterili, meta jintużaw kundizzjonijiet ta' sterilizzazzjoni mhux tal-farmakopea, id-dettalji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew tal-proċeduri asettiċi użati.

(3) Il-validazzjoni tal-metodi kollha ta' kontroll użati fil-proċess tal-manifattura għandhom jiġu deskritti, dokumentati u jiġu pprovduti r-riżultati, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor. Għandha tintwera l-validazzjoni tal-istadji ewlenin fil-proċess tal-produzzjoni u għandha tintwera l-validazzjoni tal-proċess tal-produzzjoni kollu billi jiġu pprovduti r-riżultati ta' tliet lottijiet konsekuttivi prodotti bl-użu tal-metodu deskritt.

IIIb.2C. **Produzzjoni u kontroll tal-materjali tal-bidu**

(1) Għall-finijiet ta' din il-Parti, "materjali tal-bidu" tfisser il-komponenti kollha użati fil-produzzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku.

(2) Is-sistemi aġġuvanti lesti għall-użu disponibbli kummerċjalment, denominati b'isem tad-ditta kif ukoll il-media ta' tkabbir użati għall-produzzjoni tas-sustanza attiva li jikkonsistu minn diversi komponenti, għandhom jitqiesu bħala materjal tal-bidu wieħed. Madankollu, il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva għandha tiġi ppreżentata sa fejn l-awtoritajiet iqisu li din l-informazzjoni tkun rilevanti għall-kwalità tal-prodott lest u għal kwalunkwe riskju li jista' jinħoloq.

(3) Jekk jintużaw materjali ta' oriġini mill-annimali għall-preparazzjoni ta' dawk il-media ta' tkabbir jew sistemi aġġuvanti, iridu jiġu inklużi l-ispeċi tal-annimali u t-tessut użat u għandha tintwera l-konformità mal-monografiji rilevanti, inklużi l-monografiji ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea.

(4) L-applikant għandu jipprovdi dokumentazzjoni biex juri li l-materjali tal-bidu, inklużi l-materjali taż-żerriegħa, iż-żrieragħ taċ-ċelloli, il-lottijiet tas-seru u materjal ieħor li joriġina minn speċijiet ta' annimali rilevanti għat-trażmissjoni tat-TSE u l-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju jkunu konformi mar-rekwiżiti tan-Nota ta' Gwida dwar il-minimizzazzjoni tar-riskju tat-trażmissjoni ta' aġenti tal-enċefalopatija sponġiformi tal-annimali permezz ta' prodotti mediċinali umani u veterinarji, kif ukoll mar-rekwiżiti tal-monografija korrispondenti tal-Farmakopea Ewropea. Iċ-Ċertifikati ta' Idoneità maħruġin mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa, b'referenza għall-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jistgħu jintużaw biex tintwera l-konformità.

(5) Il-fajl għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet, l-informazzjoni dwar it-testijiet li għandhom jitwettqu għall-kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali tal-bidu u r-riżultati għal lott għall-komponenti kollha użati u għandu jiġi ppreżentat skont ir-rekwiżiti ta' din il-Parti.

(6) Għandhom jiġu ppreżentati ċertifikati tal-analiżi għall-materjali tal-bidu sabiex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjoni definita.

(7) Is-sustanzi kuluranti għandhom, fil-każijiet kollha, jissodisfaw ir-rekwiżiti tad-Direttiva 2009/35/KE.

(8) L-użu tal-antibijotiċi matul il-produzzjoni u l-inklużjoni tal-preservattivi fil-kompożizzjoni tal-prodott lest għandhom ikunu ġustifikati u konformi mal-Farmakopea Ewropea.

(9) Għall-eċċipjenti ġodda, jiġifieri eċċipjent(i) użat(i) għall-ewwel darba fl-Unjoni fi prodott mediċinali veterinarju jew b'rotta ġdida ta' amministrazzjoni, għandhom jiġu pprovduti d-dettalji tal-manifattura, il-karatterizzazzjoni, u l-kontrolli, b'kontroreferenzi għal *data* ta' appoġġ dwar is-sigurtà, kemm klinika kif ukoll mhux klinika. Għas-sustanzi kuluranti, id-dikjarazzjonijiet ta' konformità kif imsemmija fil-Parti II.2C2, il-punti (3) u (4), għandhom jitqiesu bħala suffiċjenti.

IIIb.2C1. **Materjali tal-bidu elenkati fil-farmakopej**

(1) Il-monografiji tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabbli għall-materjali tal-bidu kollha li jidhru fiha, sakemm ma tiġix ipprovduta ġustifikazzjoni xierqa.

(2) Fir-rigward ta' sustanzi oħra, kull Stat Membru jista' jirrikjedi l-osservanza tal-farmakopea nazzjonali proprja tiegħu fir-rigward tal-prodotti mmanifatturati fit-territorju tiegħu.

(3) Id-deskrizzjoni tal-metodi analitiċi tista' tiġi sostitwita b'referenza dettaljata għall-farmakopea inkwistjoni.

(4) It-testijiet ta' rutina mwettqa fuq kull lott ta' materjali tal-bidu għandhom jiġu ddikjarati fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Jekk jintużaw testijiet differenti minn dawk imsemmija fil-farmakopea, għandha tingħata prova li l-materjali tal-bidu jissodisfaw ir-rekwiżiti tal-kwalità ta' dik il-farmakopea.

(5) F'każijiet fejn speċifikazzjoni jew dispożizzjonijiet oħra li jkun hemm f'monografija tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru jistgħu ma jkunux suffiċjenti biex jiżguraw il-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu aktar speċifikazzjonijiet xierqa mill-applikant għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. L-allegata insuffiċjenza għandha tiġi rrappurtata lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni.

IIIb.2C2. **Materjali tal-bidu mhux elenkati f'farmakopea**

IIIb.2C2.1. **Materjali tal-bidu ta' oriġini bijoloġika**

(1) Id-deskrizzjoni għandha tingħata fil-forma ta' monografija.

(2) Kull meta jkun possibbli, il-produzzjoni tal-vaċċini għandha tkun ibbażata fuq sistema ta' lott taż-żrieragħ u fuq żrieragħ taċ-ċelloli stabbiliti. Għall-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jikkonsistu mis-seru, għandhom jiġu indikati l-oriġini, is-saħħa ġenerali u l-istat immunoloġiku tal-annimali użati għall-produzzjoni u għandhom jintużaw ġabriet definiti ta' materjali tas-sors.

(3) Għandhom jiġu deskritti u dokumentati l-oriġini, inkluż ir-reġjun ġeografiku, u l-istorja tal-materjali tal-bidu.

(4) Għall-materjali tal-bidu modifikati ġenetikament, din l-informazzjoni għandha tinkludi dettalji bħad-deskrizzjoni taċ-ċelloli jew ir-razez tal-bidu, il-kostruzzjoni tal-vettur ta' espressjoni (isem, oriġini, funzjoni tar-replikon, promotur u elementi regolatorji oħra), il-kontroll tas-sekwenza tad-DNA jew tal-RNA effettivament imdaħħla, is-sekwenzi oligonucleotide tal-vettur tal-plażmid fiċ-ċelloli, il-plażmid użat għall-kotrasfezzjoni, il-ġeni miżjuda jew imħassra, il-proprjetajiet bijoloġiċi tal-kostruzzjoni finali u l-ġeni espressi, l-għadd ta' kopji u l-istabbiltà ġenetika.

(5) Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji li jkun fihom jew li jkunu jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati (OĠM), il-parti dwar il-kwalità tal-applikazzjoni għandha tkun akkumpanjata wkoll mid-dokumenti meħtieġa skont id-Direttiva 2001/18/KE.

(6) Il-materjali taż-żerriegħa, inklużi ż-żrieragħ taċ-ċelloli u s-seru mhux ipproċessat għall-produzzjoni tal-antiseru, għandhom jiġu ttestjati għall-identità u n-nuqqas ta' aġenti estranji għandu jintwera skont il-Farmakopea Ewropea.

(7) Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar is-sustanzi kollha ta' oriġini bijoloġika użati fi kwalunkwe stadju tal-proċedura tal-manifattura. L-informazzjoni għandha tinkludi:

(a) dettalji tas-sors tal-materjali;

(b) dettalji ta' kwalunkwe pproċessar, purifikazzjoni u inattivazzjoni applikati, b'*data* dwar il-validazzjoni ta' dawk il-proċessi u l-kontrolli matul il-produzzjoni;

(c) dettalji ta' kwalunkwe test għall-kontaminazzjoni mwettaq fuq kull lott tas-sustanza.

(8) Jekk tinstab jew tiġi suspettata l-preżenza ta' aġenti estranji, il-materjal korrispondenti għandu jintrema jew għandu jiġi pproċessat biex jitnaqqas ir-riskju ta' preżenza bi trattament validat. Jekk tinstab jew tiġi suspettata l-preżenza wara t-trattament, il-materjal korrispondenti għandu jintuża biss meta pproċessar ulterjuri tal-prodott jiżgura l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni tagħhom; għandha tintwera l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni ta' dawn l-aġenti estranji.

(9) Meta jintużaw żrieragħ taċ-ċelloli, il-karatteristiċi taċ-ċelloli għandhom jintwerew li baqgħu ma nbidlux sal-ogħla livell ta' passaġġ użat għall-produzzjoni.

(10) Għall-vaċċini ħajjin attenwati, għandha tiġi provduta konferma tal-istabbiltà tal-karatteristiċi ta' attenwazzjoni taż-żerriegħa. Sakemm karatteristika speċifika ma tkunx assoċjata mal-attenwazzjoni (eż. markatur ġenetiku, stabbiltà termali), din tinkiseb tipikament permezz ta' nuqqas ta' riverżjoni għall-virulenza fl-ispeċijiet ta' annimali fil-mira.

(11) Meta jkun meħtieġ, għandhom jiġu pprovduti kampjuni tal-materjal bijoloġiku tal-bidu jew tar-reaġenti użati fil-proċeduri tal-ittestjar sabiex l-awtorità kompetenti tkun tista' tirranġa biex jitwettqu t-testijiet ta' kontroll.

IIIb.2C2.2. **Materjali tal-bidu ta' oriġini mhux bijoloġika**

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

(a) l-isem tal-materjal tal-bidu li jissodisfa r-rekwiżiti tal-punt (3) tal-Parti IIIb.2A1. għandu jiġi supplimentat bi kwalunkwe sinonimu kummerċjali jew xjentifiku;

(b) id-deskrizzjoni tal-materjal tal-bidu, ippreżentata f'forma simili għal dik użata f'punt deskrittiv fil-Farmakopea Ewropea;

(c) il-funzjoni tal-materjal tal-bidu;

(d) il-metodi ta' identifikazzjoni;

(e) għandha tingħata kwalunkwe prekawzjoni speċjali li tista' tkun meħtieġa waqt il-ħażna tal-materjal tal-bidu u, jekk ikun meħtieġ, il-ħajja tal-ħżin tiegħu.

IIIb.2D. **Testijiet ta' kontroll matul il-proċess tal-manifattura**

(1) Il-fajl għandu jinkludi dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll, li jitwettqu fi stadji intermedji tal-manifattura bil-għan li jivverifikaw il-konsistenza tal-proċess tal-manifattura u tal-prodott finali. Għandhom jiġu stabbiliti speċifikazzjonijiet għal kull test ta' kontroll u għandhom jiġu deskritti l-metodi analitiċi. Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, għandha tiġi pprovduta l-validazzjoni tat-testijiet ta' kontroll għall-parametri meqjusa bħala kritiċi għall-proċess tal-manifattura.

(2) Għall-vaċċini inattivati jew detossifikati, l-inattivazzjoni jew id-ditossifikazzjoni għandhom jiġu ttestjati matul kull tiratura kemm jista' jkun malajr wara t-tmiem tal-proċess ta' inattivazzjoni jew ta' ditossifikazzjoni u wara n-newtralizzazzjoni jekk din isseħħ, iżda qabel l-istadju li jmiss tal-produzzjoni.

(3) Skont id-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2010/63/UE u l-Konvenzjoni Ewropea għall-Protezzjoni tal-Annimali Vertebrati Użati għal Skopijiet Sperimentali u Skopijiet Xjentifiċi Oħra, it-testijiet għandhom jitwettqu b'mod li jużaw l-anqas għadd ta' annimali u jikkawżaw l-anqas uġigħ, tbatija, skonfort jew ħsara dejjiema. Jekk ikun disponibbli, għandu jintuża test *in vitro* alternattiv meta dan iwassal għas-sostituzzjoni jew it-tnaqqis fl-użu tal-annimali jew għat-tnaqqis tat-tbatija.

IIIb.2E. **Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest**

(1) Għat-testijiet kollha, id-deskrizzjoni tat-tekniki għall-analiżi tal-prodott lest għandha tiġi stabbilita f'dettall suffiċjenti għal valutazzjoni tal-kwalità.

(2) Fejn ikunu jeżistu monografiji xierqa, jekk jintużaw proċeduri ta' ttestjar u limiti differenti minn dawk imsemmija fil-monografiji tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' Stat Membru, għandha tiġi fornuta prova li l-prodott lest, jekk jiġi ttestjat skont dawk il-monografiji, jissodisfa r-rekwiżiti tal-kwalità ta' dik il-farmakopea għall-forma farmaċewtika kkonċernata. L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandha telenka dawk it-testijiet, li jitwettqu fuq kampjuni rappreżentattivi ta' kull lott tal-prodott lest. Għandha tiġi ddikjarata l-frekwenza tat-testijiet imwettqa fuq il-kwantità finali tal-vaċċin minflok fuq il-lott jew il-lottijiet ippreparati minnha. Għandhom jiġu indikati u ġġustifikati l-limiti tar-rilaxx. Għandha tiġi pprovduta l-validazzjoni tat-testijiet ta' kontroll imwettqa fuq il-prodott lest.

(3) Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-istabbiliment u s-sostituzzjoni tal-materjal ta' referenza. Jekk ikun intuża aktar minn standard ta' referenza wieħed, għandha tiġi pprovduta storja tal-kwalifika li tiddeskrivi kif inżammet ir-relazzjoni bejn l-istandards differenti.

(4) Meta jkun disponibbli, għandu jintuża materjal ta' referenza kimika u bijoloġika tal-Farmakopea Ewropea. Jekk jintużaw preparazzjonijiet u standards oħra ta' referenza, dawn għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall.

(5) Skont id-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2010/63/UE u l-Konvenzjoni Ewropea għall-Protezzjoni tal-Annimali Vertebrati Użati għal Skopijiet Sperimentali u Skopijiet Xjentifiċi Oħra, it-testijiet għandhom jitwettqu b'mod li jużaw l-anqas għadd ta' annimali u jikkawżaw l-anqas uġigħ, tbatija, skonfort jew ħsara dejjiema. Jekk ikun disponibbli, għandu jintuża test *in vitro* alternattiv meta dan iwassal għas-sostituzzjoni jew it-tnaqqis fl-użu tal-annimali jew għat-tnaqqis tat-tbatija.

(6) Karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest

It-testijiet tal-karatteristiċi ġenerali għandhom, fejn applikabbli, jirreferu għad-dehra u għat-testijiet fiżiċi jew kimiċi, bħall-konduttività, il-pH, il-viskożità, eċċ. Għal kull waħda minn dawk il-karatteristiċi, l-applikant għandu jistabbilixxi speċifikazzjonijiet, b'limiti ta' aċċettazzjoni xierqa.

(7) Identifikazzjoni tas-sustanza(i) attiva(i)

Fejn ikun meħtieġ, għandu jitwettaq test speċifiku għall-identifikazzjoni. Meta jkun xieraq, it-test tal-identifikazzjoni jista' jiġi kkombinat mat-test tat-titru jew tal-potenza tal-lott.

(8) Titru jew potenza tal-lott

Għandha titwettaq kwantifikazzjoni tas-sustanza attiva fuq kull lott biex jintwera li kull lott ikun fih il-potenza jew it-titru xierqa biex jiġu żgurati s-sigurtà u l-effikaċja tiegħu.

(9) Identifikazzjoni u assaġġ tal-aġġuvanti

Il-kwantità u n-natura tal-aġġuvant u tal-komponenti tiegħu għandhom jiġu verifikati fuq il-prodott lest, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

(10) Identifikazzjoni u assaġġ tal-komponenti tal-eċċipjenti

Sa fejn ikun meħtieġ, l-eċċipjenti għandhom ikunu soġġetti tal-anqas għat-testijiet ta' identifikazzjoni.

Test tal-limitu massimu u minimu għandu jkun obbligatorju fir-rigward tas-sustanzi ta' preservazzjoni. Għandu jkun obbligatorju test tal-limitu massimu għal kwalunkwe komponent ta' eċċipjent ieħor li jista' jwassal għal reazzjoni avversa.

(11) Test dwar l-isterilità u l-purità

Għandu jintwera l-helsien minn aġenti estranji (batterji, mikoplażma, fungi u endotossini batteriċi meta jkun rilevanti) għall-prodotti amministrati b'mod parenterali f'konformità mal-Farmakopea Ewropea. Għall-prodotti mhux likwidi li ma jiġux amministrati b'mod parenterali, fejn ikun iġġustifikat b'mod adegwat, tista' tkun aċċettabbli l-konformità ma' limitu massimu ta' livell mikrobiku minflok it-test tal-isterilità.

Għandhom jitwettqu testijiet xierqa sabiex jintwera n-nuqqas ta' kontaminazzjoni b'aġenti estranji jew sustanzi oħra skont in-natura tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, il-metodu u l-kundizzjonijiet tal-manifattura. Għandu jintuża approċċ ibbażat fuq ir-riskju biex jintwera n-nuqqas ta' aġenti estranji kif deskritt fil-Farmakopea Ewropea.

(12) Umdità residwa

Kull lott ta' prodott lijofilizzat għandu jiġi ttestjat għall-umdità residwa.

(13) Volum tal-mili

Għandhom jitwettqu testijiet xierqa biex jintwera l-volum korrett tal-mili.

IIIb.2F. **Konsistenza minn lott għall-ieħor**

Sabiex jiġi żgurat li l-kwalità tal-prodott tkun konsistenti minn lott għall-ieħor u biex tintwera l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet, għandu jiġi pprovdut protokoll sħiħ ta' tliet lottijiet konsekuttivi rappreżentattivi tal-produzzjoni ta' rutina li jagħti r-riżultati għat-testijiet kollha mwettqa matul il-produzzjoni u fuq il-prodott lest. Id-*data* dwar il-konsistenza miksuba minn prodotti kkombinati tista' tintuża għal prodotti derivati li jkun fihom wieħed jew aktar mill-istess komponenti.

IIIb.2G. **Testijiet tal-istabbiltà**

(1) It-testijiet tal-istabbiltà jkopru l-istabbiltà tas-sustanza attiva u tal-prodott lest, inkluż(i) is-solvent(i), jekk rilevanti.

(2) Għandha tingħata deskrizzjoni tat-testijiet imwettqa biex jappoġġaw il-ħajja fuq l-ixkaffa, il-kundizzjonijiet tal-ħżin rakkomandati u l-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-perjodu ta' stabbiltà propost għas-sustanza attiva u għall-prodott lest. Dawk it-testijiet għandhom dejjem ikunu studji f'ħin reali.

Jekk il-prodotti intermedji miksuba f'diversi stadji tal-proċess tal-manifattura jinħażnu, il-kundizzjonijiet maħsuba u t-tul tal-ħażna għandhom jiġu ġġustifikati adegwatament abbażi tad-*data* disponibbli dwar l-istabbiltà.

(3) It-testijiet tal-istabbiltà għall-prodott lest għandhom jitwettqu fuq mhux anqas minn tliet lottijiet rappreżentattivi prodotti skont il-proċess ta' produzzjoni deskritt u fuq prodotti maħżuna fil-kontenitur(i) finali; dawk it-testijiet jinkludu testijiet tal-istabbiltà bijoloġika u fiżikokimika mwettqa f'intervalli regolari, għall-prodott lest sa 3 xhur lil hinn mit-tmiem tal-ħajja fuq l-ixkaffa ddikjarata.

(4) Il-konklużjonijiet għandhom jinkludu r-riżultati tal-analiżijiet, li jiġġustifikaw il-ħajja fuq l-ixkaffa proposta fil-kundizzjonijiet tal-ħżin kollha proposti. Ir-riżultati miksuba matul l-istudju tal-istabbiltà għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġu definiti l-ispeċifikazzjonijiet xierqa tal-formulazzjoni u r-rilaxx biex tiġi żgurata l-konformità tal-prodott mal-ħajja fuq l-ixkaffa ddikjarata

(5) Fil-każ ta' prodotti mogħtija fl-għalf, għandha tingħata wkoll informazzjoni kif meħtieġ dwar il-ħajja fuq l-ixkaffa tal-prodott, fl-istadji differenti tat-taħlit, meta jitħallat skont l-istruzzjonijiet rakkomandati.

(6) Meta prodott lest ikun jeħtieġ rikostituzzjoni qabel jingħata jew jingħata fl-ilma tax-xorb, huma meħtieġa d-dettalji tal-ħajja fuq l-ixkaffa proposta għall-prodott rikostitwit kif rakkomandat. Għandha tiġi ppreżentata *data* li tappoġġa l-ħajja fuq l-ixkaffa proposta għall-prodott rikostitwit.

(7) Id-*data* dwar l-istabbiltà miksuba minn prodotti kkombinati tista' tintuża meta dan ikun iġġustifikat b'mod adegwat għal prodotti derivati li jkun fihom wieħed jew aktar mill-istess komponenti.

(8) Fil-każ ta' kontenituri b'ħafna dożi, fejn ikun rilevanti, għandha tiġi ppreżentata d-*data* dwar l-istabbiltà biex tiġġustifika ħajja fuq l-ixkaffa għall-prodott wara li jkun ittaqqab jew infetaħ għall-ewwel darba u għandha tiġi definita speċifikazzjoni tal-perjodu ta' stabbilità waqt l-użu.

(9) Għandha tintwera l-effikaċja ta' kwalunkwe sistema preżervattiva.

(10) L-informazzjoni dwar l-effikaċja tal-preservattivi fi prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi simili oħra mill-istess manifattur tista' tkun suffiċjenti.

(11) Jekk is-sustanzi attivi jinħażnu, il-kundizzjonijiet u t-tul maħsuba tal-ħażna għandhom jiġu definiti abbażi tad-*data* dwar l-istabbiltà. Dik id-*data* tista' tinkiseb jew permezz tal-ittestjar tas-sustanzi attivi nfushom jew permezz ta' ttestjar xieraq tal-prodott lest.

IIIb.2H. **Informazzjoni oħra**

L-informazzjoni relatata mal-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku li mhijiex koperta minn din it-Taqsima tista' tiġi inkluża fil-fajl.

IIIb.3. **Parti 3: Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (testijiet tas-sigurtà u tar-residwi)**

IIIb.3A. **Rekwiżiti ġenerali**

(1) Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà għandha tkun adegwata għall-valutazzjoni ta':

(a) is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku meta jingħata lill-ispeċi fil-mira u kwalunkwe effett mhux mixtieq li jista' jseħħ fil-kundizzjonijiet proposti tal-użu; dawk l-effetti mhux mixtieqa għandhom jiġu evalwati fir-rigward tal-benefiċċji potenzjali tal-prodott;

(b) l-effetti ta' ħsara potenzjali għall-bniedem tar-residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew tas-sustanza fl-oġġetti tal-ikel miksuba minn annimali ttrattati;

(c) ir-riskji potenzjali li jistgħu jirriżultaw mill-esponiment tal-bnedmin għall-prodott mediċinali veterinarju, pereżempju, waqt l-għoti tiegħu lill-annimal;

(d) ir-riskji potenzjali għall-ambjent li jirriżultaw mill-użu tal-prodott mediċinali veterinarju.

(2) L-istudji prekliniċi għandhom jitwettqu f'konformità mar-rekwiżiti ta' prattika tajba tal-laboratorju (GLP).

L-istudji mhux GLP jistgħu jiġu aċċettati għal studji dwar speċijiet mhux fil-mira kif ukoll studji li jevalwaw il-proprjetajiet immunoloġiċi, bijoloġiċi jew ġenetiċi tar-razez tal-vaċċin, f'kundizzjonijiet ikkontrollati b'mod adegwat. Devjazzjonijiet oħra għandhom jiġu ġġustifikati.

(3) Il-provi kollha tas-sigurtà għandhom jitwettqu skont protokoll dettaljat ikkunsidrat b'mod sħiħ, li għandu jiġi rreġistrat bil-miktub qabel ma tinbeda l-prova. It-trattament xieraq tal-annimali tal-provi għandu jkun soġġett għal superviżjoni veterinarja u għandu jitqies b'mod sħiħ matul l-elaborazzjoni ta' kwalunkwe protokoll ta' prova u matul it-twettiq tal-prova.

(4) Għandhom ikunu meħtieġa proċeduri sistematiċi bil-miktub stabbiliti minn qabel għall-organizzazzjoni, it-twettiq, il-ġbir tad-*data*, id-dokumentazzjoni u l-verifika tal-provi dwar is-sigurtà.

(5) Il-provi kliniċi (provi fuq il-post) għandhom jitwettqu f'konformità mal-prinċipji stabbiliti ta' prassi klinika tajba (PKT). Id-devjazzjonijiet għandhom jiġu ġġustifikati.

(6) L-istudji dwar is-sigurtà għandhom ikunu konformi mar-rekwiżiti rilevanti tal-Farmakopea Ewropea. Id-devjazzjonijiet għandhom jiġu ġġustifikati.

(7) L-istudji dwar is-sigurtà għandhom jitwettqu fuq l-ispeċijiet fil-mira. Id-doża li għandha tintuża għandha tkun il-kwantità tal-prodott li għandu jiġi rakkomandat għall-użu u l-lott użat għall-ittestjar tas-sigurtà għandu jittieħed minn lott jew lottijiet prodotti skont il-proċess tal-manifattura deskritt fil-Parti 2 tal-applikazzjoni.

(8) Għat-testijiet tal-laboratorju deskritti fit-Taqsimiet B.1, B.2 u B.3, id-doża tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun fiha t-titru, il-kontenut ta' antiġen jew il-potenza massimi. Jekk ikun meħtieġ, il-konċentrazzjoni tal-antiġen tista' tiġi aġġustata biex tinkiseb id-doża meħtieġa.

(9) Is-sigurtà ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tintwera għal kull kategorija ta' speċi ta' annimali fil-mira li fiha jkun rakkomandat l-użu tiegħu, b'kull rotta u metodu rakkomandati ta' amministrazzjoni u billi tintuża l-iskeda proposta ta' amministrazzjoni. Jista' jintuża l-agħar xenarju possibbli għar-rotta u l-metodu ta' amministrazzjoni jekk dan ikun ġustifikat xjentifikament.

(10) Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jikkonsistu minn organiżmi ħajjin, huma inklużi rekwiżiti speċjali taħt B.6.

(11) Id-dettalji u d-dokumenti li għandhom jakkumpanjaw l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu ppreżentati skont ir-rekwiżiti għall-istudji prekliniċi u l-provi kliniċi deskritti fil-Partijiet IIIb.4B, il-punt (4), u IIIb.4C, il-punt (3)..

IIIb.3B. **Studji prekliniċi**

(1) Is-sigurtà tal-amministrazzjoni ta' doża waħda

Il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandu jiġi amministrat fid-doża rakkomandata u b'kull rotta u metodu rakkomandati ta' amministrazzjoni lil annimali ta' kull speċi u kull kategorija rilevanti (eż. età minima, annimali tqal, kif xieraq) li fihom ikun maħsub biex jintuża.

L-annimali għandhom jiġu osservati u eżaminati kuljum għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemiċi u lokali sakemm ma jkunux aktar mistennija reazzjonijiet, iżda fil-każijiet kollha, mill-anqas 14-il jum wara l-għoti. Fejn ikun xieraq, dawk l-istudji għandhom jinkludu eżamijiet makroskopiċi u mikroskopiċi dettaljati post mortem tas-sit tal-injezzjoni. Għandhom jiġu rreġistrati kriterji oġġettivi oħra, bħat-temperatura tar-rektum u l-kejl tal-prestazzjoni.

Dan l-istudju jista' jkun parti mill-istudju b'doża ripetuta meħtieġ skont il-punt 3 jew jitħalla barra jekk ir-riżultati tal-istudju dwar doża eċċessiva meħtieġ skont il-punt 2 ma jkunu żvelaw l-ebda sinjali maġġuri ta' reazzjonijiet sistemiċi jew lokali. Jekk jitħalla barra, ir-reazzjonijiet sistemiċi jew lokali li jidhru fl-istudju dwar doża eċċessiva għandhom jittieħdu bħala l-bażi għad-deskrizzjoni tas-sigurtà tal-prodott fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

(2) Is-sigurtà tal-amministrazzjoni ta' doża eċċessiva waħda

Il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi ħajjin biss jeħtieġu testijiet ta' doża eċċessiva.

Doża eċċessiva tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, li normalment tikkonsisti f'għaxar dożi, għandha tiġi amministrata b'kull rotta u metodu rakkomandati ta' amministrazzjoni lil annimali tal-kategoriji l-aktar sensittivi tal-ispeċi fil-mira, sakemm l-għażla tal-aktar rotta sensittiva minn diversi rotot simili ma tkunx ġustifikata. Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi mogħtija permezz ta' injezzjoni, id-dożi u r-rotta/rotot u l-metodu(i) ta' amministrazzjoni għandhom jintgħażlu biex iqisu l-volum massimu, li jista' jingħata fi kwalunkwe sit wieħed ta' injezzjoni.

L-annimali għandhom jiġu osservati u eżaminati kuljum għal mill-anqas 14-il jum wara l-għoti għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemiċi u lokali. Għandhom jiġu rreġistrati kriterji oħra, bħat-temperatura tar-rektum u l-kejl tal-prestazzjoni.

Fejn ikun xieraq, dawk l-istudji għandhom jinkludu eżamijiet makroskopiċi u mikroskopiċi dettaljati post mortem tas-sit tal-injezzjoni jekk dan ma jkunx sar taħt il-punt 1.

(3) Is-sigurtà tal-għoti ripetut ta' doża waħda

Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jridu jingħataw aktar minn darba, bħala parti mill-iskema bażika ta' amministrazzjoni, għandu jkun meħtieġ studju dwar l-għoti ripetut ta' doża waħda biex jiżvela kwalunkwe effett avvers ikkawżat minn tali għoti.

It-test għandu jitwettaq fuq l-aktar kategoriji sensittivi tal-ispeċi fil-mira (bħal ċerti razez, gruppi ta' età), billi jintużaw kull rotta u metodu rakkomandati ta' amministrazzjoni.

L-għadd ta' amministrazzjonijiet ma għandux ikun anqas mill-għadd massimu rakkomandat; għall-vaċċini, dan għandu jqis l-għadd ta' amministrazzjonijiet għall-vaċċinazzjoni primarja u l-ewwel rivaċċinazzjoni.

L-intervall bejn l-amministrazzjonijiet jista' jkun iqsar minn dak imsemmi fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott. L-intervall magħżul għandu jiġi ġġustifikat fir-rigward tal-kundizzjonijiet proposti tal-użu.

L-annimali għandhom jiġu osservati u eżaminati kuljum għal mill-anqas 14-il jum wara l-aħħar għoti għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemiċi u lokali. Għandhom jiġu rreġistrati kriterji oġġettivi oħra, bħat-temperatura tar-rektum u l-kejl tal-prestazzjoni.

(4) Eżami tal-prestazzjoni riproduttiva

L-eżami tal-prestazzjoni riproduttiva għandu jiġi kkunsidrat meta l-prodott veterinarju immunoloġiku jkun maħsub għall-użu jew jista' jintuża f'annimali tqal jew fi tjur li jbidu u meta d-*data* tissuġġerixxi li l-materjal tal-bidu li minnu jkun derivat il-prodott jista' jkun fattur ta' riskju potenzjali.

Il-prestazzjoni riproduttiva tal-irġiel u tan-nisa tqal u mhux tqal għandha tiġi investigata bid-doża rakkomandata u bl-aktar rotta u metodu sensittivi ta' amministrazzjoni.

Għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li huma rakkomandati għall-użu f'annimali tqal, l-eżami tal-prestazzjoni riproduttiva għandu jindirizza s-sigurtà tal-għoti matul il-perjodu kollu tal-ġestazzjoni jew matul perjodu speċifiku tal-ġestazzjoni li jqis l-użu maħsub tal-prodott.

Il-perjodu ta' osservazzjoni għandu jiġi estiż sal-ħlas biex jiġu investigati l-effetti ta' ħsara possibbli fuq il-wild, inklużi l-effetti teratoġeniċi u abortivi.

Dawk l-istudji jistgħu jiffurmaw parti mill-istudji dwar is-sigurtà deskritti fil-punti 1, 2, 3 jew mill-provi fuq il-post previsti fit-Taqsima IIIb.3C.

(5) Eżami tal-funzjonijiet immunoloġiċi

Fejn il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku jista' jaffettwa ħażin ir-rispons immuni tal-annimal vaċċinat jew tal-wild tiegħu, għandhom jitwettqu testijiet xierqa dwar il-funzjoni immunoloġika.

(6) Rekwiżiti speċjali għall-vaċċini ħajjin

(1) Tixrid tar-razza tal-vaċċin

Għandu jiġi investigat it-tixrid tar-razza tal-vaċċin minn annimali vaċċinati għal dawk mhux vaċċinati, billi tintuża r-rotta rakkomandata ta' amministrazzjoni l-aktar probabbli li twassal għat-tixrid. Barra minn hekk, jista' jkun meħtieġ li jiġi investigat it-tixrid għal speċi ta' annimali mhux fil-mira li jistgħu jkunu suxxettibbli ħafna għal razza ta' vaċċin ħaj. Għandha tiġi pprovduta valutazzjoni tal-għadd ta' passaġġi minn annimal għall-ieħor li jkunu probabbli li jseħħu f'kundizzjonijiet normali ta' użu u tal-konsegwenzi potenzjali.

(2) Tixrid fl-annimal vaċċinat

Ir-rawt, l-awrina, il-ħalib, il-bajd, is-sekrezzjonijiet orali, nażali u sekrezzjonijiet oħra għandhom jiġu ttestjati għall-preżenza tal-organiżmu kif ikun xieraq. Barra minn hekk, jistgħu jkunu meħtieġa studji tat-tixrid tar-razza tal-vaċċin fil-ġisem, waqt li tingħata attenzjoni partikolari għas-siti preferuti għar-replikazzjoni tal-organiżmu. Fil-każ tal-vaċċini ħajjin għaż-żoonożi skont it-tifsira tad-Direttiva 2003/99/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill li għandhom jintużaw għall-annimali li jipproduċu l-ikel, dawk l-istudji għandhom iqisu b'mod partikolari l-persistenza tal-organiżmu fis-sit tal-injezzjoni.

(3) Żieda fil-virulenza

Iż-żieda fil-virulenza jew ir-riverżjoni għaliha għandhom jiġu investigati biż-żerriegħa ewlenija. Jekk iż-żerriegħa ewlenija ma tkunx disponibbli fi kwantità suffiċjenti, għandha tiġi eżaminata ż-żerriegħa bl-aktar passaġġ baxx użata għall-produzzjoni. L-użu ta' opzjoni oħra ta' passaġġ għandu jiġi ġġustifikat. Il-vaċċinazzjoni inizjali għandha titwettaq billi jintużaw ir-rotta u l-metodu ta' amministrazzjoni l-aktar probabbli li jwasslu għal żieda fil-virulenza indikattiva ta' riverżjoni għall-virulenza. Għandhom isiru passaġġi serjali fl-annimali fil-mira permezz ta' ħames gruppi ta' annimali, sakemm ma jkunx hemm ġustifikazzjoni biex isiru aktar passaġġi jew l-organiżmu jgħib mill-annimali tat-test aktar malajr. Meta l-organiżmu jonqos milli jirreplika adegwatament, għandhom jitwettqu l-akbar numru ta' passaġġi possibbli fl-ispeċi fil-mira.

(4) Proprjetajiet bijoloġiċi tar-razza tal-vaċċin

Jistgħu jkunu meħtieġa testijiet oħra biex jiġu determinati bl-aktar mod preċiż possibbli l-proprjetajiet bijoloġiċi intrinsiċi tar-razza tal-vaċċin (eż. in-newrotropiżmu).

Għall-vaċċini li fihom organiżmu(i) ġenetikament modifikat(i) ħajj(in), fejn il-prodott ta' ġene barrani jiġi inkorporat fir-razza bħala proteina strutturali, għandu jiġi indirizzat ir-riskju li jinbidlu t-tropiżmu jew il-virulenza tar-razza u, fejn ikun meħtieġ, għandhom jitwettqu testijiet speċifiċi.

(5) Rikombinazzjoni jew riassortiment ġenomiku ta' razez

Il-probabbiltà ta' rikombinazzjoni jew riassortiment ġenomiku ma' razez tal-kamp jew razez oħra għandha tiġi evalwata u l-konsegwenzi ta' avvenimenti bħal dawn għandhom jiġu diskussi.

(7) Sigurtà tal-utent

Din it-taqsima għandha tinkludi diskussjoni tal-effetti misjuba fil-Parti IIIb.3 A sa IIIb.3B u torbot dawk l-effetti mat-tip u l-firxa tal-esponiment tal-bniedem għall-prodott bil-għan li jiġu fformulati twissijiet xierqa għall-utent u miżuri oħra għall-ġestjoni tar-riskju.

Is-sigurtà tal-utent għandha tiġi indirizzata skont il-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija.

(8) Interazzjonijiet

Jekk ikun hemm dikjarazzjoni ta' kompatibbiltà ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, għandha tiġi investigata s-sigurtà tal-assoċjazzjoni. Għandha tiġi deskritta kwalunkwe interazzjoni magħrufa oħra ma' prodotti mediċinali veterinarji.

IIIb.3C. **Provi kliniċi**

Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, ir-riżultati minn studji prekliniċi għandhom jiġu supplimentati b'*data* minn provi kliniċi, billi jintużaw lottijiet rappreżentattivi tal-proċess tal-manifattura deskritt fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Kemm is-sigurtà kif ukoll l-effikaċja jistgħu jiġu investigati fl-istess provi kliniċi.

IIIb.3D. **Valutazzjoni tar-riskju ambjentali**

(1) Għandha titwettaq valutazzjoni tar-riskju ambjentali biex jiġu valutati l-effetti potenzjali ta' ħsara, li l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju jista' jikkawża lill-ambjent u biex jiġi identifikat ir-riskju ta' dawk l-effetti. Il-valutazzjoni għandha tidentifika wkoll kwalunkwe miżura ta' prekawzjoni li tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas dan ir-riskju.

(2) Din il-valutazzjoni tikkonsisti minn żewġ fażijiet. L-ewwel fażi tal-valutazzjoni għandha dejjem titwettaq. Id-dettalji tal-valutazzjoni għandhom jiġu pprovduti skont il-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Din għandha tindika l-esponiment potenzjali tal-ambjent għall-prodott u l-livell ta' riskju assoċjat ma' kwalunkwe esponiment bħal dan, billi jitqiesu b'mod partikolari l-elementi li ġejjin:

(a) l-ispeċijiet ta' annimali fil-mira, u l-mudell propost tal-użu;

(b) ir-rotta u l-metodu ta' amministrazzjoni, b'mod partikolari kemm ikun probabbli li l-prodott jidħol direttament fis-sistema ambjentali;

(c) l-eskrezzjoni jew is-sekrezzjoni possibbli tal-prodott, is-sustanzi attivi tiegħu fl-ambjent mill-annimali ttrattati, il-persistenza f'dawn l-eskrementi jew sekrezzjonijiet;

(d) ir-rimi ta' prodott mhux użat jew skart tal-prodott.

(3) Fil-każ ta' razez ta' vaċċini ħajjin li jistgħu jkunu żoonotiċi, għandu jiġi valutat ir-riskju għall-bnedmin.

(4) Fejn il-konklużjonijiet tal-ewwel fażi jindikaw riskju potenzjali rilevanti għall-ambjent mill-prodott, l-applikant għandu jipproċedi għat-tieni fażi u jevalwa r-riskju(i) potenzjali li l-prodott mediċinali veterinarju jista' joħloq għall-ambjent. Fejn ikun meħtieġ, għandhom jitwettqu aktar investigazzjonijiet dwar l-impatt tal-prodott (ħamrija, ilma, arja, sistemi akkwatiċi, organiżmi mhux fil-mira).

(5) Għall-vaċċini abbażi tad-DNA, tħassib speċifiku għas-sigurtà huwa r-riskju potenzjali ta' migrazzjoni tad-DNA għat-tessuti gonadali u t-trasferiment potenzjali tad-DNA fiċ-ċelloli tal-linja ġerminali tal-annimali rġiel u nisa vaċċinati u għalhekk it-trażmissjoni potenzjali għall-wild. L-applikant għandu jevalwa u jiddiskuti r-riskju(i) potenzjali li tali prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi jistgħu joħolqu għas-saħħa tal-bniedem u l-ambjent (inklużi l-pjanti u l-annimali). Jekk jiġu identifikati riskji potenzjali, għandhom jitwettqu investigazzjonijiet dwar l-impatt tal-vaċċin skont l-użu tiegħu f'annimali tal-kumpanija jew f'annimali li jipproduċu l-ikel biex tiġi pprovduta informazzjoni dwar dan il-punt.

IIIb.3E. **Valutazzjoni meħtieġa għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati**

(1) Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji li jkun fihom jew li jkunu jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati (OĠM), l-applikazzjoni għandha tkun akkumpanjata wkoll mid-dokumenti meħtieġa skont l-Artikolu 2 u l-Parti C tad-Direttiva 2001/18/KE u l-gwida speċifika li tittratta l-OĠM.

(2) L-effetti avversi potenzjali fuq is-saħħa tal-bniedem u l-ambjent, li jistgħu jseħħu permezz ta' trasferiment tal-ġeni minn OĠM għal organiżmi oħra jew li jirriżultaw minn modifiki ġenetiċi, għandhom jiġu valutati b'mod preċiż fuq bażi ta' każ b'każ. L-għan ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali bħal din huwa li jiġu identifikati u evalwati l-effetti avversi potenzjali diretti u indiretti, immedjati jew ittardjati tal-OĠM fuq is-saħħa tal-bniedem u l-ambjent (inklużi l-pjanti u l-annimali) u għandha titwettaq skont il-prinċipji tal-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE.

IIIb.3F. **Testijiet tar-residwi li għandhom jiġu inklużi fl-istudji prekliniċi**

(1) Għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, normalment ma jkunx meħtieġ li jitwettaq studju tar-residwi.

(2) Fejn jintużaw antibijotiċi, aġġuvanti, preservattivi jew kwalunkwe eċċipjent ieħor fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi maħsuba għal annimali li jipproduċu l-ikel u/jew ikunu inklużi fil-formulazzjoni finali, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li l-konsumatur ikun espost għar-residwi fl-oġġetti tal-ikel derivati minn annimali ttrattati u l-konformità mal-leġiżlazzjoni dwar l-MRLs. Għandhom jiġu indirizzati l-implikazzjonijiet għas-sigurtà tal-konsumatur li jirriżultaw mill-preżenza potenzjali tagħhom fil-prodott lest.

(3) Fil-każ ta' vaċċini ħajjin għal mard żoonotiku stabbilit sewwa, minbarra l-istudji tat-tixrid, tista' tkun meħtieġa d-determinazzjoni tal-organiżmi residwi tal-vaċċin fis-sit tal-injezzjoni. Jekk ikun meħtieġ, għandhom jiġu investigati l-effetti ta' dawn ir-residwi.

(4) Għandha tiġi ppreżentata proposta għal perjodu tal-irtirar u l-adegwatezza tagħha għandha tiġi diskussa fir-rigward ta' kwalunkwe studju dwar ir-residwi li jkun sar.

IIIb.4. ***Parti 4: Dokumentazzjoni dwar l-effikaċja (studji prekliniċi u prova(i) klinika(ċi))***

IIIb.4A. **Rekwiżiti ġenerali**

(1) Għandhom jiġu osservati r-rekwiżiti ġenerali li ġejjin:

(a) l-istudji dwar l-effikaċja għandhom ikunu konformi mar-rekwiżiti ġenerali tal-Farmakopea Ewropea; Id-devjazzjonijiet għandhom jiġu ġġustifikati.

(b) il-parametru primarju li fuqu tkun ibbażata d-determinazzjoni tal-effikaċja jeħtieġ li jiġi definit mill-investigatur fil-ħin tat-tfassil tal-istudju u ma għandux jinbidel wara li jitlesta l-istudju;

(c) l-analiżi statistika ppjanata għandha tiġi deskritta fid-dettall fil-protokolli tal-istudju;

(d) l-għażla tal-antiġeni jew tar-razez tal-vaċċin għandha tiġi ġġustifikata abbażi ta' *data* epiżoologika;

(e) il-provi tal-effikaċja li jitwettqu fil-laboratorju għandhom ikunu provi kkontrollati, li jinkludu annimali ta' kontroll mhux ittrattati sakemm dan ma jkunx iġġustifikat għal raġunijiet ta' benesseri tal-annimali u l-effikaċja tkun tista' tintwera b'mod ieħor.

(2) B'mod ġenerali, l-istudji prekliniċi għandhom jiġu appoġġati minn provi mwettqa fil-kundizzjonijiet proprji tal-użu.

Meta l-istudji prekliniċi jappoġġaw b'mod sħiħ l-affermazzjonijiet magħmula fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, ma jkunux meħtieġa provi mwettqa fil-kundizzjonijiet proprji tal-użu.

Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, ir-riżultati minn studji prekliniċi għandhom jiġu supplimentati b'*data* minn provi kliniċi, billi jintużaw lottijiet rappreżentattivi tal-proċess tal-manifattura deskritt fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Kemm is-sigurtà kif ukoll l-effikaċja jistgħu jiġu investigati fl-istess provi kliniċi.

(3) Il-provi kollha għandhom jiġu deskritti f'dettall suffiċjenti sabiex ikunu jistgħu jiġu valutati b'mod xieraq mill-awtoritajiet kompetenti. Għandha tintwera l-validità tat-tekniki kollha użati fil-prova.

(4) Għandhom jiġu rrappurtati r-riżultati kollha miksuba, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk mhux favorevoli:

(a) L-effikaċja ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tintwera għal kull kategorija ta' speċi ta' annimali fil-mira li fiha jkun rakkomandat l-użu tiegħu, b'kull rotta u metodu rakkomandati ta' amministrazzjoni u billi tintuża l-iskeda proposta ta' amministrazzjoni. Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, il-bidu u t-tul tal-immunità għandhom jiġu stabbiliti u appoġġati b'*data* mill-provi.

(b) L-influwenza ta' antikorpi derivati mill-omm akkwiżiti b'mod passiv, fuq l-effikaċja tal-vaċċini meta jingħataw lill-annimali f'età li fiha l-immunità akkwiżita mill-omm tkun għadha preżenti, għandha tiġi evalwata b'mod adegwat, jekk ikun xieraq.

(c) Għandha tintwera l-effikaċja ta' kull wieħed mill-komponenti ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi multivalenti u kkombinati. Jekk il-prodott ikun rakkomandat li jingħata flimkien ma' jew fl-istess ħin ma' prodott mediċinali veterinarju ieħor, l-effikaċja tal-assoċjazzjoni għandha tintwera permezz ta' studji xierqa. Għandha tiġi deskritta kwalunkwe interazzjoni magħrufa ma' kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju ieħor.

(d) Kull meta prodott ikun jifforma parti minn skema ta' vaċċinazzjoni rakkomandata mill-applikant, għandu jintwera l-effett ta' priming jew ta' booster jew il-kontribut tal-prodott veterinarju immunoloġiku għall-effikaċja tal-iskema kollha kemm hi.

(e) Id-doża li għandha tintuża għandha tkun il-kwantità tal-prodott li għandu jiġi rakkomandat għall-użu u l-lott użat għall-ittestjar tal-effikaċja għandu jittieħed minn lott jew lottijiet prodotti skont il-proċess tal-manifattura deskritt fil-Parti 2 tal-applikazzjoni.

(f) Għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi dijanjostiċi mogħtija lill-annimali, l-applikant għandu jindika kif għandhom jiġu interpretati r-reazzjonijiet għall-prodott.

(g) Għall-vaċċini maħsuba biex jippermettu distinzjoni bejn annimali vaċċinati u annimali infettati (vaċċini markaturi), fejn id-dikjarazzjoni dwar l-effikaċja tkun ibbażata fuq testijiet dijanjostiċi *in vitro*, għandha tiġi pprovduta *data* suffiċjenti dwar it-testijiet dijanjostiċi biex tkun tista' ssir valutazzjoni adegwata tad-dikjarazzjonijiet relatati mal-proprjetajiet tal-markaturi.

IIIb.4B. **Studji prekliniċi**

(1) Fil-prinċipju, it-turija tal-effikaċja għandha ssir f'kundizzjonijiet tal-laboratorju kkontrollati sewwa permezz ta' sfida wara l-għoti tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku lill-annimal fil-mira fil-kundizzjonijiet rakkomandati tal-użu. Sa fejn ikun possibbli, il-kundizzjonijiet li fihom titwettaq l-isfida għandhom jirriflettu l-kundizzjonijiet normali għall-infezzjoni. Għandhom jiġu pprovduti d-dettalji tar-razza ta' sfida u r-rilevanza tagħha.

(2) Għall-vaċċini ħajjin, il-prodott li jintuża għall-ittestjar tal-effikaċja għandu jittieħed minn lott jew lottijiet li jkun fihom it-titru jew il-potenza minimi. Għal prodotti oħra, għandu jintuża prodott minn lottijiet li jkun fihom il-kontenut attiv minimu mistenni fi tmiem il-perjodu ta' validità, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

(3) Jekk ikun possibbli, il-mekkaniżmu immuni (medjat miċ-ċelloli/umorali, klassijiet lokali/ġenerali ta' immunoglobulina) li jinbeda wara l-għoti tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku lill-annimali fil-mira permezz tar-rotta rakkomandata ta' amministrazzjoni għandu jiġi speċifikat u dokumentat.

(4) Dawn li ġejjin għandhom jiġu pprovduti għall-istudji prekliniċi kollha:

(a) sommarju;

(b) dikjarazzjoni ta' konformità mal-prattika tajba tal-laboratorju għall-istudji prekliniċi, fejn applikabbli;

(c) l-isem tal-korp li jkun wettaq l-istudji;

(d) protokoll sperimentali dettaljat li jagħti deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati, dettalji bħall-ispeċi jew ir-razza tal-annimali, il-kategoriji tal-annimali, minn fejn ikunu nkisbu, l-identifikazzjoni u n-numru tagħhom, il-kundizzjonijiet li fihom kienu miżmuma u mitmugħa (billi jiġi ddikjarat, fost l-oħrajn, jekk kinux ħielsa minn kwalunkwe patoġenu speċifikat u/jew antikorp speċifikat, in-natura u l-kwantità ta' kwalunkwe addittiv li jkun hemm fl-għalf), id-doża, ir-rotta, l-iskeda u d-dati tal-għoti, deskrizzjoni u ġustifikazzjoni tal-metodi statistiċi użati;

(e) fil-każ tal-annimali ta' kontroll, jekk ikunux irċevew plaċebo jew l-ebda trattament;

(f) fil-każ tal-annimali ttrattati u, fejn ikun xieraq, jekk ikunux irċevew il-prodott tat-test jew prodott ieħor awtorizzat fl-Unjoni;

(g) l-osservazzjonijiet u r-riżultati ġenerali u individwali kollha miksuba (bil-medji u d-devjazzjonijiet standard), kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le. Id-*data* għandha tiġi deskritta f'dettall suffiċjenti biex tippermetti li r-riżultati jkunu jistgħu jiġu evalwati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur. Id-*data* individwali għandha tiġi ppreżentata f'forma ta' tabella. Bħala spjegazzjoni u illustrazzjoni, ir-riżultati jistgħu jkunu akkumpanjati minn riproduzzjonijiet ta' reġistrazzjonijiet, fotomikrografiji, eċċ.;

(h) in-natura, il-frekwenza u t-tul tar-reazzjonijiet avversi osservati;

(i) l-għadd ta' annimali rtirati qabel iż-żmien mill-istudji u r-raġunijiet għal dak l-irtirar;

(j) analiżi statistika tar-riżultati, meta din tkun mitluba mill-programm tat-test, u l-varjanza fi ħdan id-*data*;

(k) l-okkorrenza u l-kors ta' kwalunkwe marda interkurrenti;

(l) id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali veterinarji (għajr il-prodott li jkun qed jiġi studjat), li l-għoti tagħhom kien meħtieġ matul l-istudju;

(m) kwalunkwe osservazzjoni u devjazzjoni oħra mill-protokoll u l-impatt possibbli fuq ir-riżultati;

(n) diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott.

IIIb.4C. **Provi kliniċi**

(1) Sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor, ir-riżultati minn studji prekliniċi għandhom jiġu supplimentati b'*data* minn provi fuq il-post, billi jintużaw lottijiet rappreżentattivi tal-proċess tal-manifattura deskritt fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Kemm is-sigurtà kif ukoll l-effikaċja jistgħu jiġu investigati fl-istess prova fuq il-post.

(2) Meta l-istudji prekliniċi ma jkunux jistgħu jkunu ta' appoġġ għall-effikaċja, it-twettiq ta' provi fuq il-post biss jista' jkun aċċettabbli.

(3) Id-dettalji dwar il-provi fuq il-post għandhom ikunu dettaljati biżżejjed biex jippermettu li jsir ġudizzju oġġettiv. Huma għandhom jinkludu dawn li ġejjin:

(a) sommarju;

(b) dikjarazzjoni ta' konformità ma' prassi klinika tajba;

(c) l-isem, l-indirizz, il-funzjoni u l-kwalifiki tal-investigatur responsabbli;

(d) il-post u d-data tal-amministrazzjoni, il-kodiċi tal-identità li jista' jkun marbut mal-isem u l-indirizz tas-sid tal-annimal(i);

(e) dettalji tal-protokoll tal-prova, li jagħtu deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati, dettalji bħar-rotta u l-metodu ta' amministrazzjoni, l-iskeda tal-għoti, id-doża, il-kategoriji tal-annimali, it-tul ta' żmien tal-osservazzjoni, ir-reazzjoni seroloġika u investigazzjonijiet oħra mwettqa fuq l-annimali wara l-għoti;

(f) fil-każ tal-annimali ta' kontroll, jekk ikunux irċevew plaċebo, prodott kompetitur jew l-ebda trattament;

(g) l-identifikazzjoni tal-annimali ttrattati u tal-annimali ta' kontroll (kollettiva jew individwali, kif xieraq), bħall-ispeċijiet, ir-razez jew il-varjetajiet, l-età, il-piż, is-sess, l-istatus fiżjoloġiku;

(h) deskrizzjoni fil-qosor tal-metodu tat-trobbija u tal-għalf, li tindika n-natura u l-kwantità ta' kwalunkwe addittiv li jkun hemm fl-għalf;

(i) id-dettalji kollha dwar l-osservazzjonijiet, il-prestazzjonijiet u r-riżultati (bil-medji u d-devjazzjoni standard); għandha tiġi indikata d-*data* individwali meta jkunu twettqu testijiet u kejl fuq individwi;

(j) analiżi statistika tar-riżultati, meta din tkun mitluba mill-programm tat-test, u l-varjanza fi ħdan id-*data*;

(k) l-osservazzjonijiet u r-riżultati kollha tal-provi, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le, b'dikjarazzjoni sħiħa tal-osservazzjonijiet u r-riżultati tat-testijiet oġġettivi tal-attività meħtieġa għall-evalwazzjoni tal-prodott; għandhom jiġu speċifikati t-tekniki użati u għandu jiġi spjegat is-sinifikat ta' kwalunkwe varjazzjoni fir-riżultati;

(l) l-effetti fuq il-prestazzjoni tal-annimali;

(m) l-għadd ta' annimali rtirati qabel iż-żmien mill-provi u r-raġunijiet għal dak l-irtirar;

(n) in-natura, il-frekwenza u t-tul tar-reazzjonijiet avversi osservati;

(o) l-okkorrenza u l-kors ta' kwalunkwe marda interkurrenti;

(p) id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali veterinarji (għajr il-prodott li jkun qed jiġi studjat) li jkunu ngħataw qabel jew fl-istess ħin mal-prodott tat-test jew matul il-perjodu ta' osservazzjoni; dettalji ta' kwalunkwe interazzjoni osservata;

(q) kwalunkwe osservazzjoni u devjazzjoni oħra għall-protokoll u l-impatt possibbli fuq ir-riżultati;

(r) diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott.

TAQSIMA IV

REKWIŻITI GĦAL APPLIKAZZJONIJIET GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ SPEĊIFIĊI

IV.1. Applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi

IV.1.1. L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 18 (prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi) għandu jkun fihom id-*data* msemmija fil-Partijiet 1 u 2 tat-Taqsima II ta' dan l-Anness. Jekk ikun meħtieġ, skont l-Artikolu 18(7), għandha tiġi inkluża valutazzjoni tar-riskju ambjentali. Barra minn hekk, il-fajl għandu jkun fih *data* li turi li l-prodott ikollu l-istess kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva fis-sustanza(i) attiva(i) u l-istess forma farmaċewtika tal-prodott mediċinali ta' referenza; u *data*, li turi l-bijoekwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza jew ġustifikazzjoni għaliex dawn l-istudji ma sarux b'referenza għall-gwida stabbilita. Il-forom farmaċewtiċi orali kollha ta' rilaxx immedjat għandhom jitqiesu bħala l-istess forma farmaċewtika.

Għall-prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi (inklużi dawk immunoloġiċi), l-approċċ ġeneriku standard mhuwiex fil-prinċipju meqjus bħala xieraq, u għandu jiġi segwit approċċ ibridu (ara l-Parti IV.2.).

IV.1.2. Għall-prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi, ir-rapporti kritiċi tal-esperti għandhom jiffukaw b'mod partikolari fuq l-elementi li ġejjin:

(a) ir-raġunijiet biex tiġi sostnuta l-bijoekwivalenza;

(b) sommarju tal-impuritajiet preżenti fil-lottijiet tas-sustanza(i) attiva(i) kif ukoll dawk tal-prodott mediċinali lest (u fejn ikun rilevanti, il-prodotti ta' dekompożizzjoni li jinħolqu matul il-ħażna) flimkien ma' evalwazzjoni ta' dawk l-impuritajiet;

(c) evalwazzjoni tal-istudji ta' bijoekwivalenza jew informazzjoni oħra li tista' tipprovdi appoġġ biex tiġi sostnuta l-bijoekwivalenza skont il-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija;

(d) kwalunkwe *data* addizzjonali sabiex tintwera l-ekwivalenza tal-proprjetajiet tas-sigurtà u l-effikaċja ta' mluħa, esteri jew derivattivi differenti ta' sustanza attiva awtorizzata;

(e) rieżami tal-valutazzjoni tar-riskju għas-sigurtà tal-utent li jiffoka fuq id-differenzi bejn il-prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi u dawk ta' referenza (pereżempju, il-kompożizzjoni fl-eċċipjenti);

(f) rieżami tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali, fejn ikun rilevanti.

IV.1.3. Għal prodott mediċinali veterinarju ġeneriku li jkun fih sustanza antimikrobika, għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-livell ta' reżistenza, kif magħruf mid-*data* bibljografika.

IV.1.4. Għal prodott mediċinali veterinarju ġeneriku li jkun fih sustanza antiparassitika, għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-livell ta' reżistenza, kif magħruf mid-*data* bibljografika.

IV.1.5. Għall-prodotti mediċinali veterinarji ġeneriċi maħsuba biex jingħataw b'rotot intramuskolari, taħt il-ġilda jew transdermali, għandha tiġi pprovduta d-*data* addizzjonali li ġejja:

(a) evidenza li turi tnaqqis ekwivalenti jew differenti tar-residwi mis-sit tal-għoti, li tista' tiġi ssostanzjata bi studji xierqa dwar it-tnaqqis tar-residwi;

(b) evidenza li turi t-tolleranza tal-annimali fil-mira fis-sit tal-għoti, li tista' tiġi ssostanzjata bi studji xierqa dwar it-tolleranza tal-annimali fil-mira.

IV.2. **Applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji ibridi**

IV.2.1. L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 19 (prodotti mediċinali veterinarji ibridi) jikkonċernaw prodotti mediċinali veterinarji, li huma simili għal prodott mediċinali veterinarju ta' referenza, iżda li ma jissodisfawx il-kundizzjonijiet fid-definizzjoni ta' prodott mediċinali veterinarju ġeneriku.

IV.2.2. Għal dawn l-applikazzjonijiet, għandha tingħata l-informazzjoni li ġejja:

(a) id-*data* kollha msemmija fil-Partijiet 1 u 2 tat-Taqsimiet II jew III, kif ikun xieraq, ta' dan l-Anness;

(b) għall-Partijiet 3 u 4 tal-fajl, l-applikazzjonijiet ibridi jistgħu jkunu bbażati parzjalment fuq ir-riżultati tal-provi xierqa dwar is-sigurtà, ir-residwi, l-istudji prekliniċi u l-provi kliniċi għal prodott mediċinali veterinarju ta' referenza diġà awtorizzat, u parzjalment fuq *data* ġdida. Id-*data* l-ġdida għandha tinkludi valutazzjoni tar-riskju għas-sigurtà tal-utent u valutazzjoni tar-riskju ambjentali skont l-Artikolu 18(7), jekk applikabbli. Barra minn hekk, għall-prodotti rilevanti (pereżempju, antimikrobiċi, antiparassitiċi), għandu jiġi indirizzat ir-riskju tal-iżvilupp ta' reżistenza, jekk applikabbli.

IV.2.3. Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi (inklużi dawk immunoloġiċi), għandu jiġi provdut rieżami komprensiv ta' komparabbiltà, li jindirizza l-parti tal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja.

IV.2.4. Meta ssir referenza għal *data* li toriġina minn prodott mediċinali veterinarju awtorizzat ieħor, għandha tiġi pprovduta ġustifikazzjoni għall-użu u r-rilevanza ta' dik id-*data* għall-prodott il-ġdid.

IV.2.5. L-ammont ta' *data* ġdida meħtieġa biex tappoġġa s-sigurtà u l-effikaċja se jiddependi fuq il-karatteristiċi speċifiċi tal-prodott ġdid individwali, u d-differenzi tiegħu mill-prodott mediċinali veterinarju ta' referenza, u għandu jiġi determinat fuq bażi ta' każ b'każ. Id-*data* preklinika u klinika ġdida għall-prodott il-ġdid għandha tiġi ppreżentata għall-aspetti kollha fejn il-prodott mediċinali veterinarju ta' referenza ma jipprovdix appoġġ rilevanti.

IV.2.6. Jekk isiru studji ġodda b'lottijiet ta' prodott mediċinali veterinarju ta' referenza awtorizzat f'pajjiż terz, l-applikant għandu juri li l-prodott mediċinali veterinarju ta' referenza jkun ġie awtorizzat skont rekwiżiti ekwivalenti għal dawk stabbiliti fl-Unjoni, u dawn ikunu tant simili li jistgħu jissostitwixxu lil xulxin fl-istudji prekliniċi jew fil-provi kliniċi.

IV.3. **Applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali veterinarji kkombinati**

IV.3.1. Applikazzjoni għal prodott ikkombinat fiss b'sustanzi attivi individwali, li diġà kien l-oġġett ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodott mediċinali veterinarju fiż-ŻEE, għandha tiġi ppreżentata skont l-Artikolu 20.

Prodott ikkombinat fiss li jkun fih mill-anqas sustanza attiva waħda ġdida li tkun għadha ma ġietx awtorizzata għal prodott mediċinali veterinarju fiż-ŻEE, għandu jiġi ppreżentat skont l-Artikolu 8.

IV.3.2. Għall-applikazzjonijiet ippreżentati skont l-Artikolu 20, għandu jiġi pprovdut fajl sħiħ li jkun fih il-Partijiet 1, 2, 3 u 4.

IV.3.3. Għandha tiġi pprovduta ġustifikazzjoni xjentifika soda bbażata fuq prinċipji terapewtiċi validi għall-kombinazzjoni ta' sustanzi attivi, inkluża d-*data* klinika, li turi l-ħtieġa u l-kontribut tas-sustanzi attivi kollha fil-mument tat-trattament.

IV.3.4. B'mod ġenerali, għandha tiġi pprovduta d-*data* kollha dwar is-sigurtà u l-effikaċja għall-prodott ikkombinat fiss, u mhijiex meħtieġa d-*data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja għas-sustanzi attivi individwali, ħlief biex jiġu ċċarati l-proprjetajiet farmakoloġiċi individwali tagħhom.

IV.3.5. Jekk l-applikant ikollu għad-dispożizzjoni tiegħu *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' sustanza attiva magħrufa individwali b'ammont suffiċjenti ta' dettall, dik id-*data* tista' tiġi pprovduta biex tiġi evitata l-ħtieġa ta' xi studji bil-kombinazzjoni fissa, jew biex tiġi kkontribwita informazzjoni rilevanti. F'dak il-każ, għandha tiġi investigata wkoll l-interazzjoni possibbli bejn is-sustanzi attivi.

IV.3.6. Il-valutazzjoni tas-sigurtà għall-utent, il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali, l-istudji dwar it-tnaqqis tar-residwi, u l-istudji kliniċi għandhom jitwettqu bil-prodott ikkombinat fiss.

IV.3.7. Sakemm l-ommissjoni ma tkunx iġġustifikata, għandu jiġi pprovdut studju dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira bil-formulazzjoni finali.

IV.4. **Applikazzjonijiet ibbażati fuq kunsens infurmat**

IV.4.1. L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 21 jikkonċernaw prodotti b'kompożizzjoni, forma farmaċewtika u proċess tal-manifattura identiċi (inklużi l-materja prima u l-materjal tal-bidu, il-parametri tal-proċess u s-siti tal-manifattura) bħall-prodotti mediċinali veterinarji diġà awtorizzati.

IV.4.2. Il-fajl għal dawn l-applikazzjonijiet għandu jinkludi biss *data* għall-Parti 1 A u 1B, kif deskritt fl-Anness I (il-punti 1 sa 6.4), bil-kundizzjoni li d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodott mediċinali veterinarju diġà awtorizzat ikun ta lill-applikant il-kunsens bil-miktub tiegħu biex jirreferi għall-kontenut tal-Partijiet 1C, 2, 3 u 4 tal-fajl ta' dak il-prodott. F'dak il-każ, ma jkunx hemm bżonn ukoll li jiġu ppreżentati rapporti kritiċi tal-esperti dwar il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja. L-applikant għandu jipprovdi prova tal-kunsens bil-miktub mal-applikazzjoni tiegħu.

IV.5. **Applikazzjonijiet ibbażati fuq data bibljografika**

IV.5.1. Għall-prodotti mediċinali veterinarji li għalihom is-sustanza(i) attiva(i) kienet jew kienu f'użu veterinarju stabbilit sewwa kif imsemmi fl-Artikolu 22, b'effikaċja rikonoxxuta u livell aċċettabbli ta' sigurtà, għandhom japplikaw ir-regoli speċifiċi li ġejjin.

IV.5.2. Għandu jiġi pprovdut fajl sħiħ (li jkun fih il-Partijiet 1, 2, 3 u 4). L-applikant għandu jissottometti l-Partijiet 1 u 2 kif deskritt f'dan l-Anness. Għall-Partijiet 3 u 4, għandha tiġi ppreżentata bibljografija xjentifika dettaljata flimkien ma' informazzjoni li turi r-rabta xierqa bejn ir-referenzi bibljografiċi u l-prodott mediċinali veterinarju biex jiġu indirizzati s-sigurtà u l-effikaċja. Jista' jkun meħtieġ li d-*data* bibljografika tiġi komplementata b'xi dokumentazzjoni speċifika għall-prodott, pereżempju, valutazzjonijiet tas-sigurtà għall-utent u tar-riskju ambjentali, jew *data* minn studji dwar ir-residwi biex jiġi ġġustifikat kwalunkwe perjodu(i) propost(i) ta' rtirar.

IV.5.3. Sabiex jintwera użu veterinarju stabbilit sewwa għandhom japplikaw ir-regoli speċifiċi stabbiliti fil-Parti IV.5.3.1 sa IV.5.3.12.

IV.5.3.1. Sabiex jiġi stabbilit l-użu mediċinali veterinarju stabbilit sewwa tal-kostitwenti ta' prodotti mediċinali veterinarji, għandhom jiġu kkunsidrati l-fatturi li ġejjin:

(a) iż-żmien li matulu sustanza attiva tkun intużat b'mod regolari fl-ispeċijiet fil-mira bl-użu tar-rotta ta' amministrazzjoni u r-reġim tad-dożaġġ proposti;

(b) aspetti kwantitattivi tal-użu tas-sustanza(i) attiva(i), b'kont meħud ta' kemm is-sustanza(i) intużat/intużaw fil-prattika, u l-firxa tal-użu fuq bażi ġeografika;

(c) il-grad ta' interess xjentifiku fl-użu tas-sustanza(i) attiva(i) (rifless fil-letteratura xjentifika ppubblikata);

(d) il-koerenza tal-valutazzjonijiet xjentifiċi.

IV.5.3.2. Jistgħu jkunu meħtieġa perjodi ta' żmien differenti biex jiġi stabbilit l-użu stabbilit sewwa ta' sustanzi attivi differenti. Fi kwalunkwe każ, il-perjodu ta' żmien meħtieġ biex jiġi stabbilit użu veterinarju stabbilit sewwa ta' kostitwent ta' prodott mediċinali ma għandux ikun anqas minn 10 snin mill-ewwel użu sistematiku u dokumentat ta' dik is-sustanza bħala prodott mediċinali veterinarju fl-Unjoni.

IV.5.3.3. L-użu veterinarju ma jfissirx esklussivament l-użu bħala prodott mediċinali veterinarju awtorizzat. L-użu veterinarju stabbilit sewwa jirreferi għall-użu għal għan terapewtiku speċifiku fl-ispeċi fil-mira.

IV.5.3.4. Jekk sustanza f'użu stabbilit sewwa tiġi proposta għal indikazzjonijiet terapewtiċi kompletament ġodda, mhuwiex possibbli li ssir referenza biss għal użu veterinarju stabbilit sewwa. Għandha tiġi pprovduta *data* addizzjonali dwar l-indikazzjoni terapewtika l-ġdida, flimkien ma' testijiet xierqa dwar is-sigurtà u r-residwi u *data* preklinika u klinika u, f'każ bħal dan, ma jkunux possibbli applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 21.

IV.5.3.5. Id-dokumentazzjoni ppubblikata ppreżentata mill-applikant għandha tkun disponibbli liberament għall-pubbliku u ppubblikata minn sors ta' reputazzjoni tajba, preferibbilment evalwata bejn il-pari.

IV.5.3.6. Id-dokumentazzjoni għandu jkun fiha dettalji suffiċjenti biex tkun tista' ssir valutazzjoni indipendenti.

IV.5.3.7. Id-dokumentazzjoni għandha tkopri l-aspetti kollha tal-valutazzjoni tas-sigurtà u/jew tal-effikaċja tal-prodott għall-indikazzjoni proposta fl-ispeċi fil-mira bl-użu tar-rotta ta' amministrazzjoni u r-reġim tad-dożaġġ proposti. Hija għandha tinkludi jew tirreferi għal analiżi tal-letteratura rilevanti, b'kont meħud tal-istudji ta' qabel u ta' wara t-tqegħid fis-suq u l-letteratura xjentifika ppubblikata dwar l-esperjenza fil-forma ta' studji epidemjoloġiċi u, b'mod partikolari, ta' studji epidemjoloġiċi komparattivi.

IV.5.3.8. Għandha tiġi kkomunikata d-dokumentazzjoni kollha, kemm dik favorevoli kif ukoll dik mhux favorevoli. Fir-rigward tad-dispożizzjonijiet dwar l-użu veterinarju stabbilit sewwa, huwa partikolarment neċessarju li jiġi ċċarat li r-referenza bibljografika għal sorsi oħra ta' evidenza (studji ta' wara t-tqegħid fis-suq, studji epidemjoloġiċi, eċċ.) u mhux biss id-*data* relatata mat-testijiet u l-provi tista' sservi bħala prova valida tas-sigurtà u l-effikaċja ta' prodott jekk l-applikant jispjega u jiġġustifika l-użu ta' dawk is-sorsi ta' evidenza b'mod sodisfaċenti.

IV.5.3.9. Ir-rapporti pubbliċi ta' valutazzjoni jew is-sommarji tal-libertà tal-informazzjoni ma jistgħux jitqiesu li jipprovdu informazzjoni suffiċjenti, apparti mir-rapport ta' valutazzjoni ppubblikat mill-Aġenzija wara l-evalwazzjoni ta' applikazzjoni għall-istabbiliment tal-limiti massimi ta' residwi, li jista' jintuża b'mod xieraq bħala letteratura, b'mod partikolari għat-testijiet dwar is-sigurtà.

IV.5.3.10. Għandha tingħata attenzjoni partikolari għal kwalunkwe informazzjoni nieqsa, u għandha tingħata ġustifikazzjoni għaliex it-turija ta' livell aċċettabbli ta' sigurtà u/jew ta' effikaċja tista' tiġi appoġġata għalkemm tkun nieqsa xi informazzjoni.

IV.5.3.11. Ir-rapporti kritiċi tal-esperti dwar is-sigurtà u l-effikaċja għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kwalunkwe *data* ppreżentata, li tikkonċerna prodott differenti mill-prodott maħsub għat-tqegħid fis-suq. Għandu jiġi valutat jekk il-prodott studjat fil-bibljografija jistax jiġi marbut jew le b'mod sodisfaċenti jew xjentifiku mal-prodott, li għalih tkun saret l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq minkejja d-differenzi eżistenti.

IV.5.3.12. L-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bi prodotti li fihom l-istess kostitwenti hija ta' importanza partikolari u l-applikanti għandhom jagħmlu enfasi speċjali fuq din il-kwistjoni.

IV.6. **Applikazzjonijiet għal swieq limitati**

IV.6.1. Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tista' tingħata għal suq limitat fin-nuqqas ta' *data* komprensiva dwar is-sigurtà u/jew l-effikaċja meta, kif previst fl-Artikolu 23, l-applikant juri li l-prodott ikun meħsub għall-użu f'suq limitat u li l-benefiċċju tad-disponibbiltà tal-prodott il-ġdid ikun akbar mir-riskju assoċjat mat-tħollija barra ta' xi *data* dwar is-sigurtà jew l-effikaċja meħtieġa minn dan l-Anness.

IV.6.2. Għal applikazzjonijiet bħal dawn, l-applikant għandu jissottometti l-Partijiet 1 u 2 kif deskritt f'dan l-Anness.

IV.6.3. Għall-Partijiet 3 u 4, xi *data* dwar is-sigurtà jew l-effikaċja meħtieġa minn dan l-Anness tista' titħalla barra. Fir-rigward tal-firxa tad-*data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja li tista' titħalla barra, għandha titqies il-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija.

IV.7. **Applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali**

IV.7.1. F'ċirkostanzi eċċezzjonali relatati mas-saħħa tal-annimali jew is-saħħa pubblika, tista' tingħata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 25 għal prodott mediċinali veterinarju, soġġett għal ċerti obbligi, kundizzjonijiet u/jew restrizzjonijiet speċifiċi.

IV.7.2. Għal dawn l-applikazzjonijiet, l-applikant għandu jissottometti l-Parti 1 kif deskritt f'dan l-Anness, flimkien ma' ġustifikazzjoni dwar għaliex il-benefiċċju tad-disponibbiltà immedjata fis-suq tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat jegħleb ir-riskju inerenti fil-fatt li ma tkunx ġiet ipprovduta ċerta dokumentazzjoni dwar il-kwalità, is-sigurtà jew l-effikaċja.

IV.7.3. Għall-Partijiet 2, 3 u 4, ċerta *data* dwar il-kwalità, is-sigurtà jew l-effikaċja meħtieġa minn dan l-Anness tista' titħalla barra, jekk l-applikant jiġġustifika li dik id-*data* ma tkunx tista' tiġi pprovduta fil-ħin tas-sottomissjoni. Għall-identifikazzjoni tar-rekwiżiti essenzjali għal dawn it-tipi kollha ta' applikazzjonijiet, għandha titqies il-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija.

IV.7.4. Jistgħu jintalbu studji ta' wara l-awtorizzazzjoni bħala parti mill-kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u dawn għandhom jitfasslu, jitwettqu, jiġu analizzati u ppreżentati skont il-prinċipji ġenerali għat-testijiet dwar il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja stabbiliti f'dan l-Anness, u d-dokumenti ta' gwida rilevanti, kif applikabbli, skont il-kwistjoni li tkun trid tiġi indirizzata fl-istudju.

TAQSIMA V

REKWIŻITI GĦALL-APPLIKAZZJONIJIET GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI PARTIKOLARI

Din it-Taqsima tistabbilixxi rekwiżiti speċifiċi għal prodotti mediċinali veterinarji identifikati relatati man-natura tas-sustanzi attivi li jkun hemm fihom.

V.1. **Prodotti mediċinali veterinarji għal terapiji ġodda**

V.1.1 **Rekwiżiti ġenerali**

V.1.1.1. Skont is-sustanza attiva u l-mod ta' azzjoni, prodott mediċinali veterinarju għal terapija ġdida jista' jaqa' taħt kwalunkwe waħda mit-tliet kategoriji ta' prodotti:

(a) prodotti mediċinali veterinarji għajr prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi;

(b) prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi għajr prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi;

(c) prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

V.1.1.2. B'mod ġenerali, l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali veterinarji għal terapija ġdida, kif definiti fl-Artikolu 4 (43), għandhom isegwu l-format u r-rekwiżiti tad-*data* deskritti fit-Taqsima II jew III ta' dan l-Anness skont kif tkun ikklassifikata t-terapija l-ġdida. Normalment għandu jiġi pprovdut fajl sħiħ li jkun fih il-Partijiet 1, 2, 3 u 4 skont ir-rekwiżiti deskritti fit-Taqsima II jew III u kwalunkwe gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija. Jistgħu jkunu possibbli devjazzjonijiet mir-rekwiżiti ta' dan l-Anness meta jkunu ġustifikati. Fejn ikun xieraq u b'kont meħud tal-ispeċifiċitajiet tal-prodotti għal terapija ġdida, jistgħu jkunu rilevanti rekwiżiti addizzjonali għal tipi partikolari ta' prodotti.

V.1.1.3. Il-proċessi tal-manifattura għal prodotti mediċinali veterinarji għal terapija ġdida għandhom jikkonformaw mal-prinċipji ta' Prassi Tajba ta' Manifattura (PTM) adattati fejn meħtieġ, biex jirriflettu n-natura speċifika ta' dawk il-prodotti. Għandhom jitfasslu linji gwida speċifiċi għall-prodotti mediċinali għal terapija ġdida, biex jirriflettu b'mod xieraq in-natura partikolari tal-proċess tal-manifattura tagħhom.

V.1.1.4. Skont in-natura speċifika ta' prodott għal terapija ġdida, l-użu tal-prodott jista' potenzjalment ikun assoċjat ma' riskji speċifiċi. Dawk ir-riskji għandhom jiġu identifikati billi tiġi applikata metodoloġija ta' profilar tar-riskju biex jiġu identifikati r-riskji inerenti għall-prodott speċifiku u l-fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu għal dawk ir-riskji. F'dan il-kuntest, ir-riskji jkunu kwalunkwe effett sfavorevoli potenzjali li jista' jiġi attribwit għall-użu tal-prodott għal terapija ġdida, li jkun ta' ħassib għall-popolazzjoni fil-mira u/jew għall-utent, il-konsumatur, u/jew l-ambjent. L-analiżi tar-riskju tista' tkopri l-iżvilupp kollu. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jiġu kkunsidrati jinkludu l-oriġini tal-materjal tal-bidu (ċelloli, eċċ.), il-mod ta' azzjoni fl-annimal (proliferazzjoni, bidu ta' rispons immuni, permanenza fil-ġisem, eċċ.), il-livell ta' manipulazzjoni taċ-ċelloli (pereżempju, il-proċess tal-manifattura), il-kombinazzjoni tas-sustanza attiva ma' molekuli bijoattivi jew materjali strutturali, il-firxa tal-kompetenza ta' replikazzjoni tal-viruses jew tal-mikroorganiżmi użati *in vivo*, il-livell ta' integrazzjoni ta' sekwenzi ta' aċidi nuklejċi jew ta' ġeni fil-ġenoma, il-funzjonalità fit-tul, ir-riskju ta' onkoġeniċita, l-effetti off-target u l-mod ta' amministrazzjoni jew użu.

V.1.1.5. Abbażi tal-evalwazzjoni tal-informazzjoni dwar ir-riskji u l-fatturi ta' riskju identifikati, għandu jiġi stabbilit profil speċifiku ta' kull riskju individwali assoċjat ma' prodott speċifiku u dan jista' jintuża biex jiddetermina u jiġġustifika kif is-sett ta' *data* pprovdut jagħti l-garanziji neċessarji għall-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja u jkun adegwat biex jappoġġa applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq, speċjalment għal dawk l-aspetti ta' prodotti għal terapija ġdida li jkunu lil hinn mill-għarfien attwali.

V.1.1.6. Biex jiġu indirizzati l-lakuni jew l-inċertezzi fid-*data* fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni tal-prodott, jistgħu jiġu kkunsidrati miżuri jew studji ta' wara l-awtorizzazzjoni fuq bażi ta' każ b'każ. Sabiex jiġu identifikati sinjali bikrija jew ittardjati ta' reazzjonijiet avversi, biex jiġu evitati l-konsegwenzi kliniċi ta' tali reazzjonijiet u biex jiġi żgurat it-trattament f'waqtu u biex tinkiseb informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul tal-prodotti mediċinali veterinarji għal terapija ġdida, pjan ta' ġestjoni tar-riskju għandu jispjega fid-dettall il-miżuri previsti biex jiġi żgurat tali segwitu.

V.1.1.7. Għal kwalunkwe prodott għal terapija ġdida, b'mod partikolari dawk meqjusa bħala qasam emerġenti fil-mediċina veterinarja, huwa rakkomandat li jintalab il-parir tal-Aġenzija fi żmien xieraq qabel is-sottomissjoni tal-fajl tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq sabiex il-prodott jiġi kklassifikat, tiġi determinata l-istruttura applikabbli tal-fajl u tinkiseb informazzjoni rilevanti dwar id-*data* addizzjonali li tista' tkun meħtieġa biex tappoġġa l-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja.

V.1.2. **Rekwiżiti tal-kwalità**

V.1.2.1. B'mod ġenerali, għandhom jiġu ppreżentati d-deskrizzjoni tal-kompożizzjoni, il-metodu tal-manifattura, il-konsistenza tal-produzzjoni, il-kontrolli tal-materjali tal-bidu, il-kontrolli implimentati matul il-proċess tal-manifattura, l-ittestjar tal-prodott lest li jinkludi l-implimentazzjoni ta' test tal-attività jew kwantifikazzjoni tas-sustanza attiva u d-*data* dwar l-istabbiltà.

V.1.2.2. Ir-rekwiżiti tad-*data* għall-manifattura u l-ittestjar għall-prodotti mediċinali veterinarji għal terapija ġdida, ta' oriġini bijoloġika u kklassifikati bħala prodott bijoloġiku jew bħala prodott immunoloġiku, għandhom b'mod ġenerali jkunu skont dawk għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi jew immunoloġiċi (kif deskritt fit-Taqsima III ta' dan l-Anness), inkluża l-ħtieġa ta' test tal-potenza rilevanti. Jista' jkun hemm każijiet fejn japplikaw rekwiżiti addizzjonali, pereżempju, iċ-ċelloli u l-kostruzzjonijiet ta' ġeni vettorjali.

V.1.2.3. Għall-prodotti mediċinali veterinarji għal terapija ġdida kostruwiti permezz ta' sinteżi kimika, ġeneralment japplikaw ir-rekwiżiti tad-*data* bħal tal-prodotti mediċinali veterinarji għajr il-prodotti bijoloġiċi (kif deskritt fit-Taqsima II ta' dan l-Anness). Jista' jkun hemm każijiet fejn japplikaw rekwiżiti addizzjonali, pereżempju, test tal-potenza rilevanti.

V.1.3. **Rekwiżiti ta' sigurtà**

V.1.3.1. Skont in-natura tal-prodott u l-użu maħsub tiegħu, tista' tkun rilevanti aktar *data* biex tiġi evalwata s-sigurtà għall-annimal fil-mira, l-utent, il-konsumatur jew l-ambjent kif determinat minn analiżi tar-riskju f'kull każ.

V.1.3.2. Ir-rekwiżiti tad-Direttiva 2001/18/KE għandhom jiġu kkunsidrati meta l-annimal ittrattat innifsu jista' jsir organiżmu ġenetikament modifikat. Filwaqt li d-Direttiva 2001/18/KE tapplika għal prodotti lesti li fihom organiżmi ġenetikament modifikati, hija tibqa' l-aħjar gwida teknika disponibbli bħalissa għall-elenkar tad-*data* meħtieġa. B'mod partikolari, kwistjoni ewlenija hija r-rata ta' integrazzjoni tad-DNA fiċ-ċelloli ġerminali (b'hekk trasmissibbli għall-wild) jew it-trażmissjoni potenzjali taċ-ċelloli ġenetikament modifikati lill-wild. Għandu jiġi nnotat ukoll li din il-problema mhijiex kompletament l-istess meta jiġu kkunsidrati annimali tal-kumpanija u l-annimali li jipproduċu l-ikel (il-konsum mill-bniedem ta' prodotti li fihom organiżmi ġenetikament modifikati).

V.1.3.3. Għas-sustanzi maħsuba biex jiġu integrati fil-ġenoma jew biex jeditjawha, għandhom jitwettqu testijiet xierqa biex jiġi evalwat ir-riskju ta' modifiki off-target u/jew ta' mutaġenesi inserzjonali.

V.1.4. **Rekwiżiti tal-effikaċja**

V.1.4.1. Ir-rekwiżiti tad-*data* dwar l-effikaċja jvarjaw prinċipalment skont l-indikazzjonijiet maħsuba għall-użu fl-ispeċi fil-mira. Skont il-kategorizzazzjoni tal-prodott għal terapija ġdida u l-użu maħsub fl-ispeċi fil-mira, ir-rekwiżiti tal-effikaċja stabbiliti fit-Taqsimiet II jew III jistgħu jkunu applikabbli għal prodott mediċinali veterinarju għal terapija ġdida.

V.1.4.2. L-indikazzjonijiet imsemmija għandhom jiġu appoġġati minn *data* xierqa fl-ispeċi fil-mira.

V.1.5. **Rekwiżiti speċifiċi ta' data għal tipi partikolari ta' prodotti għal terapija ġdida**

V.1.5.1. **Prinċipji**

V.1.5.1.1. B'kont meħud tal-ispeċifiċitajiet tal-prodotti għal terapija ġdida, jistgħu jkunu xierqa rekwiżiti speċifiċi minbarra r-rekwiżiti standard għall-evalwazzjoni tal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja.

V.1.5.1.2. It-taqsimiet li ġejjin jissottolinjaw ir-rekwiżiti speċifiċi li għandhom jiġu kkunsidrati għal tip partikolari ta' prodotti għal terapija ġdida. Dawk ir-rekwiżiti speċifiċi stabbiliti għal tip partikolari ta' prodott għal terapija ġdida jirrappreżentaw lista mhux eżawrjenti ta' rekwiżiti li jista' jkollhom bżonn jiġu adattati għall-prodott speċifiku kkonċernat fuq bażi ta' każ b'każ u abbażi ta' analiżi tar-riskju.

V.1.5.1.3. Fil-każijiet kollha u speċjalment għal terapiji ġodda li jkunu meqjusa bħala emerġenti fil-qasam tal-mediċina veterinarja, l-applikanti jridu jqisu l-istat attwali tal-għarfien mediċinali veterinarju u l-gwida xjentifika ppubblikata mill-Aġenzija u l-Kummissjoni, b'mod konsistenti mat-Taqsima I ta' dan l-Anness.

V.1.5.2. **Prodotti mediċinali veterinarji għal terapija tal-ġeni**

V.1.5.2.1. Il-prodotti għal terapija tal-ġeni huma prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi li fihom sustanza attiva li fiha jew tikkonsisti minn aċidu nuklejku rikombinanti użat fi jew mogħti lill-annimali bil-għan li tiġi regolata, imsewwija, sostitwita, miżjuda jew imħassra sekwenza ġenetika. L-effett terapewtiku, profilattiku jew dijanjostiku tagħhom huwa relatat direttament mas-sekwenza tal-aċidu nuklejku rikombinanti li fihom, jew mal-prodott tal-espressjoni ġenetika ta' din is-sekwenza.

V.1.5.2.2. Minbarra r-rekwiżiti tad-*data* stabbiliti fit-Taqsimiet II jew III, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin:

(a) għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-materjali tal-bidu kollha użati għall-manifattura tas-sustanza attiva, inklużi l-prodotti meħtieġa għall-modifika ġenetika taċ-ċelloli, kif applikabbli, it-tkabbir u l-preservazzjoni sussegwenti taċ-ċelloli ġenetikament modifikati, b'kont meħud tan-nuqqas possibbli ta' passi ta' purifikazzjoni;

(b) għall-prodotti li jkun fihom mikroorganiżmu jew virus, għandha tiġi pprovduta *data* dwar il-modifika ġenetika, l-analiżi tas-sekwenza, l-attenwazzjoni tal-virulenza, it-tropiżmu għal tessuti u tipi ta' ċelloli speċifiċi, id-dipendenza taċ-ċiklu taċ-ċellola tal-mikroorganiżmu jew tal-virus, il-patoġeniċità u l-karatteristiċi tar-razza parentali;

(c) l-impuritajiet relatati mal-proċess u l-impuritajiet relatati mal-prodott għandhom jiġu deskritti fit-taqsimiet rilevanti tal-fajl u b'mod partikolari l-kontaminanti tal-virus li kapaċi jirreplikaw jekk il-vettur ikun iddisinjat biex ma jkunx jista' jirreplika;

(d) għall-plażmidi, għandha ssir kwantifikazzjoni tal-forom differenti ta' plażmidi matul il-ħajja fuq l-ixkaffa tal-prodott;

(e) għaċ-ċelloli ġenetikament modifikati, għandhom jiġu ttestjati l-karatteristiċi taċ-ċelloli qabel u wara l-modifika ġenetika, kif ukoll qabel u wara kwalunkwe proċedura sussegwenti ta' ffriżar/ħażna. Għaċ-ċelloli ġenetikament modifikati, minbarra r-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali għal terapija tal-ġeni, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tal-kwalità għall-prodotti mediċinali għal terapija taċ-ċelloli u l-prodotti tal-inġinerija tat-tessuti;

(f) jeħtieġ li jiġu kkunsidrati l-inserzjonijiet off-target (li jwasslu, pereżempju, għal tumuri/kanċer, disfunzjonijiet metaboliċi) u l-mutaġenesi inserzjonali u l-ġenotossiċità (inserzjoni ta' elementi ġenetiċi u l-espressjoni ta' proteini li jimmodifikaw id-DNA bħala medjaturi ta' effetti sekondarji ġenotossiċi) fl-ispeċi fil-mira;

(g) għandhom jiġu pprovduti studji dwar it-trasmissjoni fil-linja ġerminali, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

V.1.5.3. **Prodotti mediċinali veterinarji għal mediċina riġenerattiva, inġinerija tat-tessuti u terapija taċ-ċelloli**

V.1.5.3.1. Il-mediċini riġenerattivi huma kkunsidrati li jinkludu firxa wiesgħa ta' prodotti u terapiji bil-għan ġenerali li jerġgħu jistabbilixxu l-funzjonijiet. Dawn il-mediċini jinkludu terapiji bbażati fuq iċ-ċelloli li fihom huma inklużi prodotti tal-inġinerija tat-tessuti.

V.1.5.3.2. Il-prodotti mediċinali veterinarji għal terapija taċ-ċelloli huma prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi li fihom jew li jikkonsistu minn ċelloli jew tessuti li kienu soġġetti għal manipulazzjoni sostanzjali fin-natura jew fil-funzjoni sabiex il-karatteristiċi bijoloġiċi, il-funzjonijiet fiżjoloġiċi jew il-proprjetajiet strutturali rilevanti għall-użu kliniku maħsub ikunu nbidlu, jew minn ċelloli jew tessuti li ma jkunux maħsuba biex jintużaw għall-istess funzjoni(jiet) essenzjali fir-riċevitur u d-donatur. Huma ppreżentati bħala li għandhom proprjetajiet għal, jew jintużaw fi jew jingħataw lill-annimali bil-għan li jittrattaw, jipprevjenu jew jiddijanjostikaw marda permezz tal-azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika taċ-ċelloli jew it-tessuti tagħhom jew biex jirriġeneraw, isewwu jew jissostitwixxu tessut.

V.1.5.3.3. Minbarra r-rekwiżiti tad-*data* stabbiliti fit-Taqsimiet II jew III, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin:

(a) għandha tiġi pprovduta informazzjoni fil-qosor dwar l-akkwist u l-ittestjar tat-tessuti u ċ-ċelloli tal-annimali użati bħala materjali tal-bidu. Jekk jintużaw ċelloli jew tessuti mhux b'saħħithom bħala materjali tal-bidu, l-użu tagħhom għandu jiġi ġġustifikat;

(b) il-varjabbiltà potenzjali introdotta permezz tat-tessuti u ċ-ċelloli tal-annimali għandha tiġi indirizzata bħala parti mill-validazzjoni tal-proċess tal-manifattura, il-karatterizzazzjoni tas-sustanza attiva u l-prodott lest, l-iżvilupp tal-assaġġi, l-istabbiliment tal-ispeċifikazzjonijiet u l-istabbiltà;

(c) għall-modifika ġenetika taċ-ċelloli, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tekniċi speċifikati għall-prodotti għal terapija tal-ġeni;

(d) għandha tiġi pprovduta informazzjoni rilevanti dwar il-karatterizzazzjoni tal-popolazzjoni taċ-ċelloli jew it-taħlita taċ-ċelluli f'termini ta' identità, purità (pereżempju, aġenti estranji u kontaminanti ċellulari), vijabbiltà, potenza, karjoloġija, tumoroġeniċità u idoneità għall-użu mediċinali maħsub. Għandha tintwera l-istabbiltà ġenetika taċ-ċelloli;

(e) għandhom jiġu investigati l-impatt u l-interazzjonijiet ta' kwalunkwe komponent li jkun probabbli li jinteraġixxi (direttament jew b'riżultat ta' degradazzjoni jew metaboliżmu) mas-sustanza attiva;

(f) fejn struttura tridimensjonali tkun parti mill-funzjoni maħsuba, l-istat tad-differenzjazzjoni, l-organizzazzjoni strutturali u funzjonali taċ-ċelloli u, fejn ikun applikabbli, il-matriċi ekstraċellulari ġġenerata għandhom ikunu parti mill-karatterizzazzjoni għal dawk il-prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli.

V.1.5.4. **Prodott mediċinali veterinarju ddisinjat speċifikament għall-fagoterapija**

V.1.5.4.1. Il-batterjofagi huma viruses li jiddependu fuq l-ospiti batteriċi għall-proliferazzjoni u jaġixxu b'mod speċifiku ħafna fuq ċerti razez batteriċi. Il-fagoterapija tista' tintuża, pereżempju, bħala alternattiva għall-antibijotiċi. Ġeneralment, il-batterjofagi jikkonsistu f'ġenoma, magħmula minn DNA jew RNA b'filament wieħed jew doppju, inkapsulat minn kapsid tal-proteina. Minħabba d-diversità tal-miri maħsuba għat-trattament u l-ispeċifiċità tal-batterjofagi, ikun neċessarju li tintgħażel ir-razza xierqa ta' batterjofagi kontra r-razza batterika li tikkawża l-marda fuq bażi ta' każ b'każ għat-tifqigħa individwali tal-marda.

V.1.5.4.2 Il-kwalità u l-kwantità tal-batterjofagi li għandhom jintużaw fil-prodott lest huma normalment varjabbli. Għalhekk, kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva fissa tal-batterjofagi mhux se tkun is-sitwazzjoni normali billi l-fagi jeħtieġ li jiġu adattati fuq bażi kontinwa. Fuq din il-bażi, jeħtieġ li jiġi stabbilit u jinżamm stokk ta' żerriegħa ta' razez ta' batterjofagi (komparabbli ma' approċċ b'ħafna razez).

V.1.5.4.3. Il-batterjofagi kif ukoll il-batterji ospitanti/banek taċ-ċelloli ewlenin għall-manifattura għandhom preferibbilment jiġu prodotti abbażi ta' sistema ta' żerriegħa ewlenija. Għandha tiġi pprovduta konferma li l-batterjofagu użat ikun litiku.

V.1.5.4.4. In-nuqqas ta' ġene(i) ta' reżistenza u n-nuqqas ta' kodifikazzjoni tal-ġeni għall-fatturi ta' virulenza għandhom jintwerew fuq iż-żrieragħ ewlenin kollha.

V.1.5.4.5. L-indikazzjoni għandha tkun għat-trattament profilattiku, metafilattiku u/jew terapewtiku ta' infezzjoni jew marda infettiva waħda jew aktar. L-effikaċja tat-trattament hija marbuta mal-attività litika tal-fagi li tagħti attività batteriċida lil dawk il-batterjofagi bi speċifiċità għar-razza batterika kkonċernata.

V.1.5.4.6. Għall-fagi ġenetikament modifikati, għandha tiġi deskritta l-modifika ġenetika.

V.1.5.5. **Prodott mediċinali veterinarju maħruġ min-nanoteknoloġiji**

V.1.5.5.1. In-nanoteknoloġiji huma meqjusa prinċipalment bħala teknoloġija biex jiġu ġġenerati trasportaturi għal sustanzi sintetizzati kimikament iżda jistgħu jkunu wkoll trasportaturi għas-sustanzi bijoloġiċi. L-użu tan-nanopartiċelli jista' jkun mod ta' kontroll tat-twassil ta' sustanzi b'solubilità baxxa jew ta' komposti tossiċi.

V.1.5.5.2. In-"nanoteknoloġija" tikkorrispondi għat-tfassil, il-karatterizzazzjoni, u l-produzzjoni tan-nanomaterjali billi jiġu kkontrollati l-forma u d-daqs fin-nanoskala (sa madwar 100 nm).

V.1.5.5.3. In-"nanopartiċelli" huma kkunsidrati li għandhom żewġ dimensjonijiet jew aktar fin-nanoskala.

V.1.5.5.4. Fil-kamp veterinarju, in-nanopartiċelli għas-sistema ta' twassil tal-mediċina huma rilevanti bħala "prodotti maħruġa min-nanoteknoloġiji": in-nanopartiċelli jiġu konjugati ma' sustanzi sabiex jinbidlu l-proprjetajiet farmakokinetiċi u/jew farmakodinamiċi. Il-mediċini mRNA huma pjuttost inkapsulati f'sistemi ta' twassil tan-nanopartiċelli.

V.1.5.5.5. Minbarra r-rekwiżiti tad-*data* tal-kwalità stabbiliti fit-Taqsimiet II jew III, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin:

(a) għandha tiġi stabbilita d-distribuzzjoni tad-daqs tal-partiċelli;

(b) għandu jintuża test *in vitro* xieraq għall-funzjoni u l-kapaċità ta' twassil possibbli tagħhom (jekk jintużaw bħala sistema ta' twassil tal-mediċina).

V.1.5.5.6. Fir-rigward tas-sigurtà, it-tip ta' perikli li jiġu introdotti bl-użu tan-nanopartiċelli għat-twassil tal-mediċini jista' jkun lil hinn mill-perikli konvenzjonali imposti mis-sustanzi kimiċi fil-matriċi klassiċi tat-twassil. Għalhekk, għandhom jiġu kkunsidrati l-aspetti li ġejjin fir-rigward tas-sigurtà:

(a) In-nanopartiċelli għat-twassil tal-mediċini jistgħu jinfluwenzaw it-tossiċità tal-prodott mediċinali. It-tossiċità tas-sustanza attiva hija kruċjali għall-prodott iżda għandha tiġi kkunsidrata wkoll it-tossiċità tan-nanopartiċelli għat-twassil tal-mediċina, peress li dawn jistgħu jintroduċu riskji speċifiċi (agglomerati, ċitotossiċità), jistgħu jwasslu impuritajiet permezz ta' assorbiment, jistgħu jiġġeneraw materjali tossiċi permezz ta' degradazzjoni jew solubilizzazzjoni, jew jistgħu jiġu trasferiti permezz ta' barriera fiżjoloġika (emato-enċefalika, fetu-plaċentali, membrani ċellolari u nukleari, eċċ.). F'dan il-kuntest:

(i) meta jinqasmu l-barrieri fiżjoloġiċi, għandu jiġi investigat l-impatt tan-nanopartiċelli għat-twassil tal-mediċina fuq l-organu(i) korrispondenti;

(ii) għandu jiġi investigat l-impatt tal-agglomerati fl-organi differenti fil-mira, b'enfasi partikolari fuq ir-riskju ta' emboliżmu fil-vażi ż-żgħar;

(iii) il-kwistjonijiet tas-sigurtà tan-nanopartiċelli għat-twassil tal-mediċina jistgħu jkunu marbuta ma' effett kumulattiv, profil ta' degradazzjoni jew persistenza fil-ġisem b'effetti negattivi fuq il-funzjonijiet tal-organi fil-mira;

(iv) il-kwistjonijiet tas-sigurtà jistgħu jiġu perċepiti wkoll fil-livell taċ-ċellola. Iċ-ċelloli jistgħu mhux dejjem ikunu kapaċi jeliminaw in-nanopartiċelli li jgħaddu mill-membrana taċ-ċelloli, li jwassal għal ċitotossiċità speċjalment permezz tal-induzzjoni ta' stress ossidattiv. L-assaġġi tossikoloġiċi li għandhom jiġu implimentati għandhom ikunu kapaċi jivvalutaw din iċ-ċitotossiċità u l-aspetti relatati, bħall-ġenerazzjoni ta' radikali liberi tossiċi u l-bijopersistenza.

(b) Il-profil tossikoloġiku tas-sustanzi attivi kontenuti fin-nanopartiċelli għat-twassil tal-mediċina jista' jvarja minħabba li dawn jistgħu jiġu distribwiti b'mod differenti f'diversi organi interni (solubilità differenti fil-matriċi bijoloġiċi), jew minħabba li jistgħu jaqsmu bla mistenni diversi barrieri bijoloġiċi fil-ġisem, bħall-barriera tal-moħħ.

(c) L-effetti sekondarji marbuta mas-sustanzi attivi jistgħu jiggravaw meta dawn jitwasslu permezz ta' nanopartiċelli.

(d) Kienu diġà identifikati kwistjonijiet ta' immunosigurtà bħall-immunotossiċità (ħsara diretta liċ-ċelloli immuni), l-immunostimulazzjoni, l-immunosoppressjoni u l-immunomodulazzjoni (bħall-attivazzjoni komplementari, l-infjammazzjoni, l-attivazzjoni tal-immunità naturali jew adattiva) għan-nanomediċini.

(e) Għandha tiġi kkunsidrata l-kapaċità tan-nanopartiċelli li joħolqu reazzjonijiet infjammatorji jew allerġiċi. Il-kapaċità li jippenetraw fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm u li jikkawżaw reazzjonijiet infjammatorji tista' twassal għal koagulazzjoni intravaskulari mifruxa jew fibrinoliżi b'konsegwenzi ulterjuri bħal tromboż. Għalhekk għandha tiġi verifikata l-emokompatibbiltà tan-nanopartiċelli.

V.1.5.6. **Prodotti ta' terapija bl-RNA antisens jew ta' terapija ta' interferenza tal-RNA**

V.1.5.6.1. Il-prodotti għal terapija antisens u terapija ta' interferenza jistgħu jiġu ġġenerati permezz ta' sinteżi jew permezz ta' tekniki rikombinanti.

V.1.5.6.2. L-RNA antisens huwa RNA b'filament wieħed li huwa komplementari għal RNA messaġġier li jikkodifika l-proteina li jibridizza miegħu, u b'hekk jimblokka t-traduzzjoni tiegħu fi proteina.

V.1.5.6.3. L-interferenza tal-RNA hija proċess bijoloġiku li fih il-molekuli tal-RNA jinibixxu l-espressjoni jew it-traduzzjoni tal-ġeni, billi jinnewtralizzaw molekuli mRNA fil-mira.

V.1.5.6.4. Minbarra r-rekwiżiti tad-*data* stabbiliti fit-Taqsimiet II jew III, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin:

(a) l-ammont minimu ta' segmenti tal-RNA għal kull volum jeħtieġ li jiġi stabbilit bħala parti mit-testijiet ta' kontroll tal-prodott lest, kif ukoll il-konferma li s-segmenti tal-RNA jippreżentaw is-sekwenza korretta;

(b) għal ċerti prodotti ta' terapija antisens li jaqgħu taħt it-Taqsima II ta' dan l-Anness jista' jkun meħtieġ bijoassaġġ ta' potenza għall-ittestjar tar-rilaxx tagħhom;

(c) l-istudji dwar l-istabbiltà għandhom jinkludu test biex tiġi mmonitorjata r-rata ta' degradazzjoni tas-segmenti tal-RNA matul iż-żmien;

(d) għall-prodotti ta' terapija bl-RNA antisens, għandhom jiġu indirizzati l-effetti ta' ħsara possibbli minħabba t-twaħħil on-target jew off-target kif ukoll l-effetti ta' ħsara mhux antisens possibbli minħabba, pereżempju, l-akkumulazzjoni, ir-risponsi proinfjammatorji u t-twaħħil aptameriku;

(e) għall-prodotti tat-terapija RNAi għandhom jiġu indirizzati l-effetti ta' ħsara possibbli ta' interferenza off-target (minħabba l-filament pożittiv ta' RNAi), kif ukoll il-possibbiltà li tinqasam il-barriera ematoenċefalika u jiġu kkawżati disturbi fis-sistema nervuża ċentrali;

(f) għall-prodotti ta' terapija bl-RNA antisens u ta' terapija ta' interferenza tal-RNA maħsuba għal terapija tal-ġeni, għandhom jiġu kkunsidrati r-rekwiżiti għall-prodotti mediċinali veterinarji għal terapija tal-ġeni.

V.2. **Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin**

Għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi partikolari u b'deroga mit-Taqsima IIIb, il-Parti 2, huwa introdott il-kunċett ta' Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin.

V.2.1. Prinċipji

V.2.1.1. Għall-finijiet ta' dan l-Anness, Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin tfisser parti awtonoma tal-fajl tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal vaċċin, li jkun fiha l-informazzjoni kollha rilevanti dwar il-kwalità fir-rigward ta' kull waħda mis-sustanzi attivi, li jkunu parti mill-prodott mediċinali veterinarju. Il-parti awtonoma tista' tkun komuni għal vaċċin monovalenti u/jew ikkombinat wieħed jew aktar ippreżentati mill-istess applikant jew detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

V.2.1.2. L-użu tal-Master Files tal-Antiġen tal-Vaċċin huwa fakultattiv. Għall-vaċċini kkombinati, għandhom jiġu speċifikati l-antiġen(i) tal-vaċċin li għandhom jiġu inklużi fil-Master File(s) tal-Antiġen tal-Vaċċin u għandu jkun meħtieġ Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin separat għal kull wieħed minnhom.

V.2.1.3. Is-sottomissjoni u l-approvazzjoni ta' Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin għandhom jikkonformaw mal-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija.

V.2.2. Werrej

Il-fajl tal-Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin għandu jkun fih l-informazzjoni fil-Partijiet V.2.2.1 sa V.2.3.3 estratta mit-taqsimiet rilevanti tal-Parti 1 (Sommarju tal-fajl) u l-Parti 2 (Dokumentazzjoni dwar il-kwalità) kif stabbilit fit-Taqsima IIIb ta' dan l-Anness:

V.2.2.1. Sommarju tal-fajl (Parti 1)

Għandhom jingħataw l-isem u l-indirizz tal-manifattur(i) u s-sit(i) involut(i) fl-istadji differenti tal-manifattura u l-kontroll tas-sustanza attiva, akkumpanjati minn kopji tal-awtorizzazzjonijiet tal-manifattura korrispondenti.

V.2.2.2. Dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tal-kostitwenti (Parti 2.A)

Għandu jiġi pprovdut l-isem sħiħ u eżatt tas-sustanza attiva (pereżempju, ir-razza tal-virus jew tal-batterji, l-antiġen), bl-istess mod kif imsemmi fi kwalunkwe prodott lest. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-iżvilupp tal-prodott rilevanti għas-sustanza attiva.

V.2.2.3. Deskrizzjoni tal-proċess tal-manifattura (Parti 2.B)

Għandha tiġi pprovduta d-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura għas-sustanza attiva, inkluża l-validazzjoni tal-istadji ewlenin tal-produzzjoni u l-ġustifikazzjoni, jekk rilevanti, ta' kwalunkwe ħażna intermedja proposta. Għall-vaċċini inattivati, għandha tiġi pprovduta d-*data* rilevanti għall-inattivazzjoni tas-sustanza attiva, inkluża l-validazzjoni tal-proċess ta' inattivazzjoni.

V.2.2.4. Produzzjoni u kontroll tal-materjali tal-bidu (Parti 2.C)

V.2.2.4.1. Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti standard deskritti fit-Taqsima IIIb.2C u rilevanti għas-sustanza attiva.

V.2.2.4.2. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar is-sustanza attiva (pereżempju, ir-razza tal-virus/batterji), is-substrat(i) (ċelloli, medium ta' tkabbir) u l-materja prima kollha (farmakopea jew mhux farmakopea, bijoloġika jew mhux bijoloġika) użata fil-produzzjoni tas-sustanza attiva.

V.2.2.4.3. Il-fajl għandu jinkludi l-ispeċifikazzjonijiet, informazzjoni dwar il-proċessi implimentati u dwar it-testijiet li għandhom jitwettqu għall-kontroll tal-kwalità tal-lottijiet kollha tal-materjali tal-bidu u r-riżultati għal lott għall-komponenti kollha użati.

V.2.2.4.4. Fejn applikabbli, għandha tiġi pprovduta valutazzjoni tar-riskju tat-TSE u tal-aġenti estranji (EA). Għandu jiġi nnutat li l-ispeċijiet fil-mira miżmuma għall-prodotti lesti li jagħmlu referenza għall-Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin għandhom jiġu kkunsidrati għall-valutazzjoni tar-riskju tat-TSE u tal-EA. Jistgħu jiddaħħlu twissijiet jew restrizzjonijiet tal-użu fil-livell tal-Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin skont l-informazzjoni ppreżentata, li jistgħu jiġu mitigati matul l-analiżi tar-riskju fil-livell tal-prodott lest.

V.2.2.4.5. Jekk is-sustanza attiva tinkiseb permezz ta' tekniki rikombinanti, għandha tiġi pprovduta d-*data* rilevanti kollha korrispondenti dwar il-virus/batterji ġenetikament modifikati.

V.2.2.5. Testijiet ta' kontroll matul il-proċess tal-manifattura (Parti 2.D)

Ir-rekwiżiti standard deskritti fit-Taqsima IIIb.2D għandhom japplikaw għat-testijiet ta' kontroll waqt il-proċess imwettqa matul il-manifattura tas-sustanza attiva, inklużi l-validazzjonijiet tat-testijiet ta' kontroll ewlenin u, jekk rilevanti, kwalunkwe ħażna intermedja proposta (qabel it-taħlit).

V.2.2.6. Konsistenza minn lott għall-ieħor (Parti 2.F)

Ir-rekwiżiti standard deskritti fit-Taqsima IIIb.2F għandhom japplikaw għat-turija tal-konsistenza fil-manifattura tal-antiġen.

V.2.2.7. Stabbiltà (Parti 2.G)

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti standard deskritti fit-Taqsima IIIb.2G biex tintwera l-istabbiltà tal-antiġen u, fejn ikun rilevanti, kwalunkwe ħażna intermedja.

V.2.3. Evalwazzjoni u ċertifikazzjoni

V.2.3.1. Għal vaċċini li jkun fihom antiġen(i) ġdid/ġodda tal-vaċċin fejn ma jkunx jeżisti diġà Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin, l-applikant għandu jissottometti lill-Aġenzija fajl sħiħ tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li jinkludi l-Master Files tal-Antiġen tal-Vaċċin li jikkorrispondu għal kull antiġen tal-vaċċin waħdieni li għalih ikun maħsub l-użu ta' Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin. L-Aġenzija għandha twettaq evalwazzjoni xjentifika u teknika ta' kull Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin. Evalwazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni għal kull Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin, li għandu jkun akkumpanjat mir-rapport tal-evalwazzjoni. Iċ-ċertifikat għandu japplika fl-Unjoni kollha.

V.2.3.2. Il-Parti V.2.3.1 għandha tapplika wkoll għal kull vaċċin, li jikkonsisti minn kombinazzjoni ġdida ta' antiġeni tal-vaċċin, irrispettivament minn jekk wieħed jew aktar minn dawk l-antiġeni tal-vaċċin ikunux parti minn vaċċini diġà awtorizzati fl-Unjoni.

V.2.3.3. Il-bidliet fil-kontenut ta' Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin għal vaċċin awtorizzat fl-Unjoni għandhom ikunu soġġetti għal evalwazzjoni xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija. Fil-każ ta' evalwazzjoni pożittiva, l-Aġenzija għandha toħroġ ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni għall-Master File tal-Antiġen tal-Vaċċin. Iċ-ċertifikat maħruġ għandu japplika fl-Unjoni kollha.

V.3. **Fajl b'aktar minn razza waħda**

V.3.1. Għal ċerti prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi u b'deroga mid-dispożizzjonijiet tat-Taqsima IIIb, il-Parti 2, huwa introdott il-kunċett ta' fajl b'aktar minn razza waħda.

V.3.2. Fajl b'aktar minn razza waħda jfisser fajl wieħed li jkun fih id-*data* rilevanti għal valutazzjoni xjentifika unika u komprensiva tal-opzjonijiet differenti ta' razez/kombinazzjonijiet ta' razez li tippermetti l-awtorizzazzjoni ta' vaċċini inattivati kontra viruses jew batterji antiġenetikament varjabbli li għalihom tkun meħtieġa bidla rapida jew frekwenti fil-kompożizzjoni tal-formulazzjonijiet tal-vaċċini biex tiġi żgurata l-effikaċja fir-rigward tas-sitwazzjoni epidemjoloġika fuq il-post. Skont is-sitwazzjoni epidemjoloġika fejn ikun maħsub li jintuża l-vaċċin, jistgħu jintgħażlu għadd ta' razez minn dawk inklużi fil-fajl biex jiġi fformulat prodott finali.

V.3.3. Kull fajl b'aktar minn razza waħda huwa applikabbli biss għal speċi ta' virus, ġeneru ta' batterju jew vettur wieħed għal marda partikolari; taħlitiet ta' diversi viruses li jappartjenu għal familji, ġeneri, speċijiet jew batterji differenti li jappartjenu għal familji jew ġeneri differenti ma jistgħux jiġu approvati fil-kuntest ta' fajl b'aktar minn razza waħda.

V.3.4. Fil-każ ta' applikazzjonijiet ġodda għal awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' fajl b'aktar minn razza waħda fejn ma jkun jeżisti l-ebda vaċċin awtorizzat b'ħafna razez għal virus/batterju/marda partikolari, l-eliġibbiltà għall-approċċ ta' fajl b'aktar minn razza waħda għandha tiġi kkonfermata mill-Aġenzija qabel is-sottomissjoni tal-applikazzjoni.

V.3.5. Is-sottomissjoni ta' fajls b'aktar minn razza waħda għandha tikkonforma mal-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija.

V.4. **Teknoloġija ta' pjattaforma vaċċinali**

V.4.1. Prinċipji

V.4.1.1. It-teknoloġija ta' pjattaforma vaċċinali hija ġabra ta' teknoloġiji li għandhom komuni l-użu ta' trasportatur jew vettur "sinsla" li jiġi modifikat b'antiġen jew sett ta' antiġeni differenti għal kull vaċċin derivat mill-pjattaforma. Dan jinkludi, iżda jista' ma jkunx limitat għal, pjattaformi bbażati fuq il-proteini (partiċelli qishom virus), pjattaformi vaċċinali tad-DNA, pjattaformi bbażati fuq mRNA, replicons (RNA li jirreplika ruħu) u vaċċini ta' vettur virali u batteriku.

V.4.1.2. L-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi mmanifatturati abbażi ta' teknoloġiji ta' pjattaforma vaċċinali huma meqjusa bħala eliġibbli għal rekwiżiti mnaqqsa tad-*data*. Huwa meħtieġ fajl sħiħ għall-ewwel prodott minn manifattur ibbażat fuq teknoloġija pjattaforma partikolari għal speċi fil-mira partikolari. Meta jiġi ppreżentat l-ewwel fajl (sħiħ) ibbażat fuq it-teknoloġija pjattaforma, l-applikant jista' jissottometti b'mod parallel "Master File tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma" li jinkludi d-*data* kollha relattiva għall-pjattaforma li għaliha jkun hemm ċertezza xjentifika raġonevoli li se tibqa' ma tinbidilx irrispettivament mill-antiġen(i)/ġene(i) ta' interess miżjuda mal-pjattaforma. In-natura tad-*data* li għandha tiġi inkluża fil-Master File tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma se tiddependi fuq it-tip ta' pjattaforma.

V.4.1.3. Ladarba Master File tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma jiġi ċċertifikat, iċ-ċertifikat jista' jintuża biex jiġu ssodisfati r-rekwiżiti tad-*data* rilevanti f'applikazzjonijiet sussegwenti għal awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ibbażati fuq l-istess pjattaforma u maħsuba għall-istess speċi fil-mira.

V.4.2. Evalwazzjoni u ċertifikazzjoni

V.4.2.1. Is-sottomissjoni tal-Master Files tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma għandha tikkonforma mal-gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija. L-Aġenzija għandha twettaq evalwazzjoni xjentifika u teknika tal-Master File tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma. Evalwazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni għall-Master File tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma, li għandu jkun akkumpanjat mir-rapport tal-evalwazzjoni. Iċ-ċertifikat għandu japplika fl-Unjoni kollha.

V.4.2.2. Il-bidliet fil-kontenut ta' Master File tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma għal vaċċin awtorizzat fl-Unjoni għandhom ikunu soġġetti għal evalwazzjoni xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija.

V.4.2.3. Fil-każ ta' evalwazzjoni pożittiva, l-Aġenzija għandha toħroġ ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni għall-Master File tat-Teknoloġija ta' Pjattaforma.

V.5. **Prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi awtorizzati**

V.5.1 **Kwalità (Parti 2)**

Id-dispożizzjonijiet tat-Taqsima II.2. Il-Parti 2 għandha tapplika għad-dokumenti għall-awtorizzazzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi msemmija fl-Artikolu 85(2) bil-modifiki li ġejjin.

V.5.2 **Terminoloġija**

L-isem bil-Latin tal-istokk omeopatiku deskritt fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jkun skont it-titolu bil-Latin tal-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas tagħha, ta' farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru. Fejn ikun rilevanti, għandhom jiġu pprovduti l-isem/ismijiet tradizzjonali użati f'kull Stat Membru.

V.5.3 **Kontroll tal-materjali tal-bidu**

Id-dettalji u d-dokumenti dwar il-materjali tal-bidu, jiġifieri, il-materjali kollha użati, inklużi l-materja prima u l-prodotti intermedji sad-dilwizzjoni finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott mediċinali veterinarju omeopatiku lest awtorizzat, li jakkumpanjaw l-applikazzjoni, għandhom jiġu supplimentati b'*data* addizzjonali dwar l-istokk omeopatiku.

Ir-rekwiżiti ġenerali tal-kwalità għandhom japplikaw għall-materjali tal-bidu kollha u l-materja prima kollha kif ukoll għall-passi intermedji kollha tal-proċess tal-manifattura sad-dilwizzjoni finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott omeopatiku lest. Meta jkun hemm komponent tossiku, dan għandu jiġi kkontrollat, jekk ikun possibbli, fid-dilwizzjoni finali. Jekk dan ma jkunx possibbli minħabba d-dilwizzjoni għolja, il-komponent tossiku għandu normalment jiġi kkontrollat fi stadju aktar bikri. Kull pass tal-proċess tal-manifattura mill-materjali tal-bidu sad-dilwizzjoni finali li għandha tiġi inkorporata fil-prodott lest għandu jiġi deskritt b'mod sħiħ.

Fejn ikunu involuti dilwizzjonijiet, dawk il-passi ta' dilwizzjoni għandhom isiru skont il-metodi ta' manifattura omeopatiċi stabbiliti fil-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas tagħha, fil-farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru.

V.5.4 **Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott mediċinali lest**

Ir-rekwiżiti ġenerali tal-kwalità għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi lesti. Kwalunkwe eċċezzjoni għandha tiġi ġġustifikata b'mod xieraq mill-applikant.

Għandhom jitwettqu identifikazzjoni u assaġġ tal-kostitwenti kollha tossikoloġikament rilevanti. Jekk ikun ġustifikat li l-identifikazzjoni u/jew l-assaġġ fuq il-kostitwenti tossikoloġikament rilevanti kollha ma tkunx possibbli, pereżempju, minħabba d-dilwizzjoni tagħhom fil-prodott mediċinali lest, il-kwalità għandha tintwera permezz ta' validazzjoni sħiħa tal-proċess ta' manifattura u dilwizzjoni.

V.5.5 **Testijiet tal-istabbiltà**

Għandha tintwera l-istabbiltà tal-prodott lest. Id-*data* dwar l-istabbiltà mill-istokkijiet omeopatiċi hija ġeneralment trasferibbli għad-dilwizzjonijiet/potentizzazzjonijiet miksuba minnhom. Jekk ma jkunu possibbli l-ebda identifikazzjoni jew assaġġ tas-sustanza attiva minħabba l-grad ta' dilwizzjoni, tista' tiġi kkunsidrata *data* dwar l-istabbiltà tal-forma farmaċewtika.

V.5.6 **Dokumentazzjoni dwar is-sigurtà (Parti 3)**

Il-Parti 3 għandha tapplika għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi msemmija fl-Artikolu 4(10) ta' dan ir-Regolament bl-ispeċifikazzjoni li ġejja, mingħajr preġudizzju għad-dispożizzjonijiet tar-Regolament tal-Kummissjoni (UE) Nru 37/2010 ([7]) dwar is-sustanzi farmakoloġikament attivi u l-klassifikazzjoni tagħhom fir-rigward tal-limiti massimi ta' residwu fl-oġġetti tal-ikel li ġejjin mill-annimali.

Kwalunkwe informazzjoni nieqsa għandha tiġi ġġustifikata, pereżempju, għandha tingħata ġustifikazzjoni għaliex jista' jiġi appoġġat il-wiri ta' livell aċċettabbli ta' sigurtà, anki meta jkunu neqsin xi studji.**"**

([7]) Ir-Regolament tal-Kummissjoni (UE) Nru 37/2010 tat-22 ta' Diċembru 2009 dwar is-sustanzi farmakoloġikament attivi u l-klassifikazzjoni tagħhom fir-rigward tal-limiti massimi ta' residwu fl-oġġetti tal-ikel li ġejjin mill-annimali (ĠU L 15, 20.1.2010, p. 1).