

32001L0082

L 311/1

IL-ĠURNAL UFFIĊJALI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ

28.11.2001

**ID-DIRETTIVA TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL 2001/82/KE**  
**tas-6 ta' Novembru 2001**  
**dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji**

IL-PARLAMENT EWROPEW U L-KUNSILL TA' L-UNJONI EWROPEA,  
 Wara li kkunsidraw it-Trattat li jistabbilixxi l-Komunità Ewropea,  
 u b'mod partikolari l-Artikolu 95 tiegħu,

Wara li kkunsidraw il-proposta mill-Kummissjoni,

Wara li kkunsidraw l-opinjoni tal-Kumitat Ekonomiku u Soċjali<sup>(1)</sup>,

Filwaqt li jaġixxu skond il-proċedura stabbilita fl-Artikolu 251 tat-Trattat<sup>(2)</sup>,

Billi:

(1) Id-Direttiva tal-Kunsill 81/851/KEE tat-28 ta' Settembru 1981 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet ta' l-Istati Membri rigward il-prodotti mediċinali veterinarji<sup>(3)</sup>, id-Direttiva tal-Kunsill 81/852/KEE tat-28 ta' Settembru 1981 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet ta' l-Istati Membri dwar l-istandards u protokollu analitiċi, farmakotossikoloġiċi u kliniċi u fejn għandu x'jaqsm l-ittestjar ta' prodotti mediċinali veterinarji<sup>(4)</sup>, id-Direttiva tal-Kunsill 90/677/KEE tat-13 ta' Diċembru 1990 li testendi l-iskop tad-Direttiva 81/851/KEE dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet ta' l-Istati Membri li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali veterinarji u tippreskrivi dispożizzjonijiet addizzjonali għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi<sup>(5)</sup>, u d-Direttiva tal-Kunsill 92/74/KEE tat-22 ta' Settembru 1992 li twessa l-iskop tad-Direttiva 81/851/KEE dwar l-approssimazzjoni ta' dispożizzjonijiet stabbiliti bil-liġi, b'regolament jew b'azzjoni amministrattiva li għandha x'taqsm ma' prodotti mediċinali veterinarji u tippreskrivi dispożizzjonijiet addizzjonali dwar prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi<sup>(6)</sup> ġew ta' spiss u sostanzjalment emendati; fl-interess taċ-ċarezza u razzjonalità, id-Direttivi msemmija għandhom għalhekk ikunu kodifikati billi jingabru f'kitba waħda.

<sup>(1)</sup> ĠU C 75, tal-15.03.2000, pġ. 11.

<sup>(2)</sup> Opinjoni tal-Parlament Ewropew tat-3 ta' Lulju 2001 (għadu mhux pubblikat fil-Ġurnal Uffiċjali) u Deċiżjoni tal-Kunsill tas-27 ta' Settembru 2001.

<sup>(3)</sup> ĠU L 317, 06.11.81, p. 1. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 2000/37/KE (ĠU L 139, ta' l-10.06.2000, pġ. 25).

<sup>(4)</sup> ĠU L 317, 06.11.1981, p. 16. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 1999/104/KE (ĠU L 3, 06.01.2000, pġ. 18).

<sup>(5)</sup> ĠU L 373, tal-31.12.1990, pġ. 26.

<sup>(6)</sup> ĠU L 297, tat-13.10.1992, pġ. 12.

(2) L-għan ewlieni ta' kull regola għall-produzzjoni u distribuzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji għandu jkun il-harsien tas-saħħa pubblika.

(3) Madankollu, dan l-għan għandu jinkiseb b'metodi li m'għandhomx itellfu l-iżvilupp ta' l-industrija u l-kummerċ fi prodotti mediċinali fi hdan il-Komunità.

(4) Sa fejn l-Istati Membri diġà għandhom ċerti dispożizzjonijiet stabbiliti b'liġi, b'regolament jew b'azzjoni amministrattiva li jirregolaw prodotti mediċinali veterinarji, dawn id- dispożizzjonijiet ivarjaw fi prinċipji essenzjali. Dan iwassal għal tfixkil fil-kummerċ ta' prodotti mediċinali fil-Komunità, u għalhekk jaffettwa direttament il-funzjonament tas-suq intern.

(5) Għalhekk, tifixkil bħal dan għandu jitnehha; billi dan ifisser l-approssimazzjoni tad-dispożizzjonijiet rilevanti.

(6) Huwa neċessarju mill-aspett tas-saħħa pubblika u l-moviment hieles ta' prodotti mediċinali veterinarji li l-awtoritajiet kompetenti jkollhom għad-dispożizzjoni tagħhom l-informazzjoni utli kollha dwar prodotti mediċinali veterinarji fil-forma ta' sommarji approvati tal-karatteristiċi tal-prodotti.

(7) Bl-eċċezzjoni ta' dawk il-prodotti mediċinali li huma suġġetti għall-proċedura ta' awtorizzazzjoni ċentralizzata tal-Komunità stabbilita bir- Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/93 tat-22 ta' Lulju 1993 li tippreskrivi l-proċeduri tal-Komunità dwar l-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu tal-bniedem u dak veterinarju u li tistabbilixxi Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni tal-Prodotti Mediċinali<sup>(7)</sup>, awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq fi Stat Membru wieħed għandha tkun rikonoxxuta mill-awtorità kompetenti ta' l-Istati Membri l-oħra, sakemm ma jkun hemmx xi raġunijiet serji li jħassbu li l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju ikkonċernat tista' tohloq riskju għas-saħħa

<sup>(7)</sup> ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 1. Regolament kif l-aħħar emendat bir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 649/98 (ĠU L 88, ta' l-24.3.1998, pġ. 7).

- tal-bniedem jew ta' l-annimali, jew lill-ambjent; f'każ ta' nuqqas ta' ftehim bejn l-Istati Membri dwar il-kwalità, is-sigurtà jew l-effikaċja ta' prodott mediċinali, għandha issir valutazzjoni xjentifika fuq livell tal-Komunità, li għandha twassal għal deċiżjoni waħdanija li torbot l-Istati Membri ikkonċernati dwar fejn jinsab in-nuqqas ta' ftehim. Din id-deċiżjoni għandha tkun adottata permezz ta' proċedura mgħaġġla li tiżgura ko-operazzjoni mill-qrib bejn il-Kummissjoni u l-Istati Membri.
- (8) Għal dan il-ghan, għandu jkun stabbilit Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Veterinarji skond l-Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali stabbilita bir-Regolament (KEE) Nru 2309/93 imsemmi hawn fuq.
- (9) Din id-Direttiva hija biss stadju wiehed biex jinkiseb l-ghan ta' moviment liberu għal prodotti mediċinali veterinarji. Madankollu, għal dan il-ghan, ser ikun hemm bżonn ta' miżuri ġodda, fid-dawl ta' l-esperjenza miksuba - speċjalment fi hdan il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Veterinarji - għat-tnehhija ta' l-ostakoli li jkun baqa' għal moviment liberu.
- (10) Għalf tal-annimali medikat ma jaqax fl-ambitu ta' din id-Direttiva. Madankollu, huwa neċessarju, kemm għas-saħha pubblika kif ukoll għal raġunijiet ekonomiċi, li jkun projbit l-użu ta' prodott mediċinali mhux awtorizzati fil-manifattura ta' għalf tal-bhejjem medikat.
- (11) Il-kuncetti ta' ħsara u effikaċja terapewtika jistgħu jkunu eżaminati biss f'relazzjoni ta' wiehed ma' l-iehor u għandhom biss sinifikat relattiv, skond il-progress tat-tagħrif xjentifiku u l-użu li għalih il-prodott mediċinali huwa maħsub. Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm ma' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq għandhom juru li perikli potenzjali huma inqas mill-benefiċċji dovuti għall-effikaċja. Fin-nuqqas ta' dan il-wiri, l-applikazzjoni għandha tkun rifjutata.
- (12) Awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq għandha tkun rifjutata meta prodott mediċinali jkun nieqes minn effett terapewtiku jew meta ma jkunx hemm biżżejjed provi dwar dan l-effett. Il-kuncett ta' effikaċja terapewtika għandu jkun miftiehem bħala l-effett imwiegħed mill-manifatturi.
- (13) Awtorizzazzjoni bħal din għal tqeghid fis-suq għandha wkoll tkun rifjutata meta l-perjodu ta' irtirar indikat mhuwiex twil biżżejjed biex ikunu eliminati perikli għas-saħha minn fdalijiet.
- (14) Qabel ma tinghata awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq ta' prodott immunologiku veterinarju, il-fabbrikant għandu jipprova l-hila tiegħu li jilhaq konsistenza minn lott għal lott.
- (15) L-awtoritajiet kompetenti għandhom ikunu awtorizzati wkoll li jipprojbixxu l-użu ta' prodott mediċinali veterinarju immunologiku meta r-reazzjonijiet immunologiċi ta' l-annimal ittrattat ifixxlu programm nazzjonali jew tal-Komunità fidd-dijanjozi, il-qerda jew il-kontroll ta' mard ta' l-annimali.
- (16) Huwa mixtieq l-ewwelnett li dawk li jużaw prodott mediċinali omeopatiċi jkunu provduti b'indikazzjoni ċara ħafna tal-karattru omeopatiċu tagħhom u b'garanziji suffiċjenti tal-kwalità u s-sigurtà tagħhom.
- (17) Ir-regoli li għandhom x'jaqsmu mal-produzzjoni, kontroll u spezzjoni ta' prodott mediċinali veterinarji omeopatiċi għandhom ikunu armonizzati biex jippermettu ċ-ċirkolazzjoni fil-Komunità tal-prodott mediċinali li ma fihomx periklu u li huma ta' kwalità tajba.
- (18) B'konsiderazzjoni għall-karatteristiċi partikolari ta' dawn il-prodott mediċinali veterinarji omeopatiċi, bħall-livell baxx ferm ta' prinċipji attivi li fihom u d-diffikultà biex tapplikahom il-metodi statistiċi konvenzjonali li għandhom x'jaqsmu mal-provi kliniċi, huwa mixtieq li tinholoq proċedura speċjali u simplifikata ta' reġistrazzjoni għal dawk il-prodott mediċinali omeopatiċi tradizzjonali li jitqegħdu fis-suq mingħajr indikazzjonijiet terapewtiċi f'forma farmaċewtika u dożaġġ li ma jipprezentawx riskju għall-annimal.
- (19) Ir-regoli tas-soltu li jirregolaw l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq ta' prodott mediċinali veterinarji omeopatiċi għandhom ikunu applikati għal prodott mediċinali veterinarji omeopatiċi li jinbigħu b'indikazzjonijiet terapewtiċi jew f'forma li tista' tippreżenta riskji li jridu jkunu mwieżna kontra l-effett terapewtiku mixtieq. L-Istati Membri għandhom ikunu kapaċi japplikaw regoli partikolari għall-valutazzjoni tar-riżultati ta' testijiet u provi maħsuba biex jistabbilixxu s-sigurtà u l-effikaċja ta' dawn il-prodott mediċinali għall-annimali domestiċi u speċi eżotiċi, sakemm jinfurmaw b'dawn lill-Kummissjoni.
- (20) Biex tkun imharsa ahjar is-saħha tal-bniedem u ta' l-annimali u tkun evitata duplikazzjoni mingħajr bżonn ta' sforzi waqt l-eżami ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, l-Istati Membri għandhom jippreparaw b'mod sistematiku rapporti ta' stima dwar kull prodott mediċinali veterinarju li jkun awtorizzat minnhom, u jbiddu r-rapporti meta dan ikun mitlub. Barra minn hekk, Stat Membru għandu jkollu s-setgħa li jissospendi l-eżami ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni biex jitqiegħed prodott mediċinali veterinarju fis-suq li jkun f'dak il-hin taht konsiderazzjoni attiva fi Stat Membru ieħor bl-ghan li tkun rikonoxxuta d-deċiżjoni mehuda mill-Istat Membru ta' l-ahħar.
- (21) Biex ikun faċilitat il-moviment ta' prodott mediċinali veterinarji u jkun evitat li l-kontrolli li jkunu saru fi Stat

- Membri wiehed ma jkunux ripetuti f'iehor, htigijiet minimi għall-produzzjoni u l-importazzjoni minn terzi pajjiżi, u l-ghoti korrispondenti ta' awtorizzazzjonijiet, għandhom ikunu applikati għal prodotti mediċinali veterinarji.
- (22) Il-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji manifatturati fil-Komunità għandha tkun garantita bil-htieġa ta' konformità mal-prinċipji ta' Prattika ta' produzzjoni tajba għal prodotti mediċinali irrISPETTIVAMENT mid-destinazzjoni finali tal-prodotti mediċinali.
- (23) Għandhom ukoll jittiehdu miżuri li jiżguraw li distributuri ta' prodotti mediċinali veterinarji jkunu awtorizzati mill-Istati Membri u li għandhom iżommu reġistrazzjonijiet adegwati.
- (24) *Standards* u protokollu dwar twettieq ta' testijiet u provi fuq prodotti mediċinali veterinarji huma mezz effettiv ta' kontroll ta' dawn il-prodotti u, għalhekk, ta' harsien tas-saħha pubblika u jistgħu jiffacilitaw il-moviment ta' dawn il-prodotti billi jkunu preskritti regoli uniformi applikabbli għal testijiet u l-kumpilazzjoni ta' dokumenti, li jippermettu lill-awtoritajiet kompetenti biex jaslu għad-deċiżjonijiet taġghom fuq il-baži ta' testijiet uniformi u b'referenza għall-kriterji uniformi, u għalhekk jghinu biex jitnehhew differenzi fil-valutazzjoni.
- (25) Huwa rakkomandabbli li jkunu stipulati b'mod aktar preċiż il-kazijiet fejn ir-rizultati ta' testijiet farmakoloġiċi u tossikoloġiċi jew ta' provi kliniċi m'hemmx għalfejn ikunu provduti biex tkun miksuba l-awtorizzazzjoni għall-prodott veterinarju mediku li huwa essenzjalment simili għall-prodott innovattiv, filwaqt li jkun żgurat li forom innovattivi ma jitqegħdux li żvantaġġ. Madankollu, hemm raġunijiet ta' politika pubblika biex ma jkunux ripetuti it-testijiet li jsiru fuq annimali minghajr xi raġuni li tisboq kull konsiderazzjoni oħra.
- (26) Wara li jkun stabbilit is-suq intern, kontrolli speċifiċi li jigarantixxu il-kwalità ta' prodotti mediċinali veterinarji importati minn terzi pajjiżi jistgħu jkunu rrinunzjati biss jekk ikunu saru arrangamenti xierqa mill-Komunità biex ikun żgurat li l-kontrolli neċessarji jkunu saru fil-pajjiż li jesporta.
- (27) Biex tkun żgurata s-sigurtà kontinwa ta' prodotti mediċinali veterinarji li jkunu qed jintużaw, huwa meħtieġ li jkun żgurat li sistemi ta' farmakoviġilanza fil-Komunità jkunu kontinwament adattati biex jitqies il-progress xjentifiku u tekniku.
- (28) Għall-harsien tas-saħha pubblika, data rilevanti dwar effetti hżiena ta' l-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji għandhom jiġu miġbura u valutati.
- (29) Is-sistemi ta' farmakoviġilanza għandhom iqisu d-data disponibbli dwar in-nuqqas ta' effikaċja.
- (30) Barra minn hekk, il-għbir ta' informazzjoni dwar reazzjonijiet hżiena minhabba użu bla tikketta, investigazzjonijiet dwar il-validità tal-perjodu tal-irtirar u dwar problemi ambjentali potenzjali jistgħu jikkontribwixxu biex ikun imtejjeb il-monitoraġġ regolari ta' l-użu tajeb ta' mediċini veterinarji.
- (31) Huwa meħtieġ li wiehed iżomm quddiem għajnejh tibdiliet li jirriżultaw minn armonizzazzjoni internazzjonali ta' definizzjonijiet, terminoloġija u żviluppi teknoloġiċi fil-qasam tal-farmakoviġilanza.
- (32) L-użu dejjem jiżdied ta' mezzi elettronici ta' komunikazzjoni ta' l-informazzjoni dwar reazzjonijiet hżiena għal prodotti mediċinali veterinarji li jinbigħu fil-Komunità huwa mahsub biex jippermetti post wahdieni ta' rapportaġġ dwar reazzjonijiet hżiena, u fl-istess waqt jiżgura li din l-informazzjoni tinqasam ma' l-awtoritajiet kompetenti fl-Istati Membri kollha.
- (33) Huwa fl-interess tal-Komunità li tiżgura li sistemi veterinarji ta' farmakoviġilanza għal prodotti mediċinali ċentralment awtorizzati u daww awtorizzati bi proċeduri oħra jkunu konsistenti.
- (34) Id-detenturi ta' awtorizzazzjonijiet għal tqegħid fis-suq għandhom ikunu proattivament responsabbli għall-farmakoviġilanza kontinwa tal-prodotti mediċinali veterinarji li jqegħdu fis-suq.
- (35) Il-miżuri neċessarji għall-implimentazzjoni ta' din id-Direttiva għandhom jiġu adottati skond id-Deciżjoni tal-Kunsill 1999/468/KE tat-28 ta' Ġunju 1999 li tistabbilixxi l-proċeduri għall-eżerċizzju ta' implimentazzjoni tas-setgħat mogħtija lill-Kummissjoni <sup>(1)</sup>.
- (36) Biex jitjieb il-harsien tas-saħha pubblika, huwa meħtieġ li jkun speċifikat li oġġetti ta' l-ikel għall-konsum tal-bniedem ma jistgħux jittiehdu minn annimali li ġew użati fi provi kliniċi ta' prodotti mediċinali veterinarji sakemm ma jkunx ġie stabbilit limitu massimu ta' residwi għar-residwi ta' prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati skond id-dispożizzjonijiet tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90 tas-26 ta' Ġunju 1990 li jippreskrivi l-proċedura tal-Komunità għall-istabbiliment ta' limiti massimi ta' residwi ta' prodotti mediċinali veterinarji f'oġġetti ta' l-ikel li joriginaw mill-annimali <sup>(2)</sup>.
- (37) Il-Kummissjoni għandu jkollha s-setgħa li tadotta l-bidliet neċessarji biex tadatta l-Anness I għall-progress xjentifiku u tekniku.

<sup>(1)</sup> ĠU L 184, tas-17.7.1999, p. 23.

<sup>(2)</sup> ĠU L 224, tat-18.8.1990, p. 1. Regolament kif l-aħħar emendat bir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nmr 1274/2001 (ĠU L 175, tat-28.6.2001, p. 14).

(38) Din id-Direttiva għandha tkun bla hsara għall-obbligi ta' l-Istati Membri dwar il-limiti għat-trasposizzjoni tad-Direttivi preskritti f' l-Anness II, Parti B,

ADOTTAW DIN ID-DIRETTIVA:

## TITOLU I

### DEFINIZZJONIJIET

#### Artikolu 1

Għall-għanijiet ta' din id-Direttiva, it-termini li ġejjin għandhom ikollhom it-tifsiriet li ġejjin:

#### 1. *Speċjalitajiet mediċinali:*

Kull prodott mediċinali diġà ppreparat imqiegħed fis-suq taht isem speċjali u f'pakkett speċjali.

#### 2. *Prodott mediċinali veterinarju:*

Kull sustanza jew għaqda ta' sustanzi magħmula biex ikun trattat jew evitat mard fl-annimali.

Kull sustanza jew għaqda ta' sustanzi li tista' tkun somministrata lill-annimali bil-ħsieb li ssir dijanjozi medika jew li terġa tagħti, issewwi jew timmodifika l-funzjonijiet fiżjoloġiċi fl-annimali hija meqjusa wkoll bħala prodott mediċinali veterinarju.

#### 3. *Prodotti mediċinali veterinarji diġà lesti:*

Kull prodott mediċinali veterinarju ippreparat bil-quddiem li ma jikkonformax mad-definizzjoni ta' speċjalitajiet mediċinali u li huwa mibjugħ f'forma farmaċewtika li jista' jintuża mingħajr aktar proċessar.

#### 4. *Sustanza:*

Kull materja irrispettivament mill-orijini tagħha:

— umana, eż.

demm uman u prodotti tad-demm uman;

— annimal, eż.

mikro-organizmi, annimali shah, partijiet ta' organi, hmiegħ ta' l-annimali, tossini, estratti, prodotti tad-demm;

— veġetali, eż.

mikro-organizmi, pjanti, partijiet minn pjanti, tnixxijiet tal-ħaxix, estratti;

— kimiċi, eż.

elementi, materjali kimiċi li jiġru b'mod naturali u prodotti kimiċi miksuba b'tibdil kimiku jew b'sintezi.

#### 5. *Tahlit diġà lest għall-ġħalf tal-annimali:*

Kull prodott mediċinali veterinarju ippreparat minn qabel bil-ħsieb ta' produzzjoni sussegwenti ta' ġħalf tal-annimali medikat.

#### 6. *Ġħalf tal-annimali medikat:*

Kull tahlita ta' prodott jew prodotti mediċinali veterinarji u ikel jew ikliet lesti għat-tqegħid fis-suq u maħsuba għat-tmiegħ lill-annimali mingħajr aktar proċessar, minħabba l-proprjetajiet kurattivi jew preventivi tagħha jew proprjetajiet oħra bħala prodott mediċinali kopert mill-punt 2.

#### 7. *Prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku:*

Prodott mediċinali veterinarju somministrat lill-annimali biex johloq immunità attiva jew passiva jew biex ikun iddijanjożat l-istat ta' immunità.

#### 8. *Prodott mediċinali veterinarju omeopatik:*

Kull prodott mediċinali veterinarju ippreparat minn prodott, sustanzi jew komposizzjonijiet imsejha hażniet omeopatiċi skond proċedura ta' produzzjoni omeopatika deskritta mill-*Farmakopea Ewropea* jew, fin-nuqqas ta' din, mill-farmakopei attwalment użati uffiċjalment fl-Istati Membri.

Prodott mediċinali veterinarju omeopatik jista' wkoll ikun fih numru ta' prinċipji.

#### 9. *Perjodu ta' irtirar:*

Perjodu mehtiegħ bejn l-aħħar somministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali taht kondizzjonijiet normali ta' użu u l-produzzjoni ta' oġġetti ta' l-ikel minn dawn l-annimali, biex ikun żgurat li dawn l-oġġetti ta' l-ikel ma jkunx fihom residwi fi kwantitajiet li jaqzbu l-limiti massimi stabbiliti bir-Regolament (KEE) Nru 2377/90.

#### 10. *Reazzjoni hażina:*

Reazzjoni li tkun ta' hsara u mhux intenzjonata u li tiġri f'dożi normalment użati fl-annimali għall-profilassi, dijanjozi jew trattament ta' mard jew il-modifikazzjoni ta' funzjonijiet fiżjoloġiċi.

#### 11. *Reazzjoni hażina fil-bniedem:*

Reazzjoni li hi ta' hsara u mhux maħsuba u li tiġri fil-bniedem wara li jkun ġie espost għal xi mediċina veterinarja.

12. *Reazzjoni hażina serja:*

Reazzjoni hażina li twassal għall-mewt, li tipperikola l-ħajja, tirriżulta f'diżabilità sinifikanti jew inkapaċità, hija difett anomalu/kongenitali mit-twelid, jew li tirriżulta f'sinjali permanenti jew fit-tul fl-annimali trattati.

13. *Reazzjoni hażina mhux mistennija:*

Reazzjoni hażina, li n-natura, severità jew riżultat tagħha mhux konsistenti mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

14. *Rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar sigurtà:*

Ir-rapporti perjodiċi li jkun fihom ir-reġistrazzjonijiet imsemmija fl-Artikolu 75.

15. *Studji ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq:*

Studju farmakoepidemioloġiku jew prova klinika li ssir skond it-termini ta' l-awtorizzazzjoni għal-tqegħid fis-suq, li tkun saret bl-għan li tidentifika u tinvestiga periklu għas-sigurtà li għandu x'jaqsam ma' prodott mediċinali veterinarju awtorizzat.

16. *Użu bla tikketta:*

L-użu ta' prodott mediċinali veterinarju li mhuwiex skond is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, inkluż l-użu hażin u l-abbuż serju tal-prodott.

17. *Negożjar bl-ingrossa fi prodotti mediċinali veterinarji:*

Kull attività li tinkludi x-xiri, bejgħ, importazzjoni, esportazzjoni, jew kull transazzjoni kummerċjali fi prodotti mediċinali veterinarji, għall-qligħ jew le, barra minn:

- il-fornitura minn fabbrikant ta' prodotti mediċinali veterinarji manifatturati minnu stess,
- provvisti bl-imnut ta' prodotti mediċinali veterinarji minn persuni awtorizzati biex jissupplixxu skond l-Artikolu 66.

18. *Aġenzija:*

Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali stabilita bir-Regolament (KEE) Nru 2309/93.

19. *Riskju għas-saħħa tal-bniedem jew ta' l-annimal jew għall-ambjent:*

Kull riskju li jkollu x'jaqsam mal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju.

## TITOLU II

## IL-QASAM TA' APPLIKAZZJONI

## Artikolu 2

Id-dispożizzjonijiet ta' din id-Direttiva għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji li għandhom jitqiegħdu fis-suq *inter alia* fil-forma ta' prodotti mediċinali, prodotti mediċinali veterinarji diġà lesti jew tahlitiet lesti għall-għalf ta' l-annimali medikat.

## Artikolu 3

Din id-Direttiva ma tapplikax għal:

1. Għalf ta' l-annimali medikat kif imfisser fid-Direttiva tal-Kunsill 90/167/KEE tas-26 ta' Marzu 1990 li tippreskrivi l-kondizzjonijiet li jirregolaw il-preparazzjoni, it-tqegħid fis-suq u l-użu ta' għalf ta' l-annimali medikat fil-Komunità <sup>(1)</sup>;
- Madankollu, għalf ta' l-annimali medikat jista' jkun ippreparat biss minn tahlitiet diġà lesti li ġew awtorizzati b'din id-Direttiva;
2. Prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi inattivati li huma manifatturati minn patoġeni u antiġeni miksuba minn animal jew animal minn xi azjenda u użati għat-trattament ta' dak l-annimal jew animal ta' dik l-azjenda fl-istess lokalità;
3. Kull prodott mediċinali ippreparat ġo spizerija skond preskrizzjoni għal xi animal individwali (komunement magħrufa bhala l-formola maġistrali);
4. Kull prodott mediċinali ippreparat ġo spizerija skond il-preskrizzjonijiet ta' xi farmakopea u li jkun maħsub biex jin-għata direttament lill-utent ta' l-aħħar (komunement magħrufa bhala l-formola uffiċinali);
5. Prodotti mediċinali veterinarji bażati fuq iżotopi radjo-attivi;
6. Kull addittivi koperti bid-Direttiva tal-Kunsill 70/524/KEE tat-23 ta' Novembru 1970 dwar addittivi fl-għalf għall-annimali <sup>(2)</sup>, meta jkunu inkorporati fl-għalf għall-annimali u għalf għall-annimali supplimentari skond dik id-Direttiva. Minkejja dan, Stati Membri jistgħu, meta jkunu qed jimplementaw l-Artikoli 10(1)(c) u(2) iquisu l-prodotti mediċinali msemmija fil-punti 3 u 4 ta' l-ewwel paragrafu.

## Artikolu 4

1. L-Istati Membri jistgħu jiddisponu biex din id-Direttiva ma tkunx tapplika għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġi mhux attivati li huma manifatturati minn patoġeni u antiġeni miksuba minn animal jew animal minn xi azjenda użata għat-trattament ta' dak l-annimal jew animal ta' dik l-azjenda fl-istess lokalità.

<sup>(1)</sup> ĠU L 92, 07.04.1990, p. 42.

<sup>(2)</sup> ĠU L 270, ta' l-14.12.1970, p. 1. Regolament kif l-aħħar emendat bir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 45/1999 (ĠU L 6, tat-12.1.1999, p. 3).

2. L-Istati Membri jistgħu jippermettu eċċezzjonijiet fuq it-territorju tagħhom fejn jidhlu prodotti mediċinali veterinarji maħsuba biss għall-hut ta' l-akkwarju, għasafar tal-gaġġa, hamiem tat-tlielaq, annimali tat-terraru u annimali żgħar li jgerrmu, mid-dispożizzjonijiet fl-Artikoli 5, 7 u 8, sakemm dawn il-prodotti ma jkunx fihom sustanzi li l-użu tagħhom jinħtieġ kontroll veterinarju u kull miżura possibbli tkun ittiedet biex ma thallix l-użu mhux awtorizzat tal-prodotti għal annimali oħra.

### TITOLU III

## TQEGHID FIS-SUQ

### KAPITOLU 1

#### Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

##### Artikolu 5

L-ebda prodott mediċinali veterinarju ma jista' jitqiegħed fis-suq ta' Stat Membru kemm-il darba ma jkunx inhareġ permess għal tqeghid fis-suq mill-awtoritajiet kompetenti ta' dak l-Istat Membru skond din id-Direttiva jew awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq tkun inghatat skond ir-Regolament (KEE) Nru 2309/93.

##### Artikolu 6

Biex prodott mediċinali veterinarju jkun is-sugġett ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għall-ghan li jkun somministrat lill-annimali li jipproduċu l-ikel, is-sustanzi attivi li fih għandhom jidhru fl-Annessi I, II jew III tar-Regolament (KEE) Nru 2377/90.

##### Artikolu 7

Meta s-sitwazzjoni tas-saħħa hekk tkun titlob, Stat Membru jista' jawtorizza t-tqeghid fis-suq jew is-somministrazzjoni ta' prodott mediċinali veterinarji li ġew awtorizzati minn Stat Membru ieħor skond din id-Direttiva.

##### Artikolu 8

Fil-każ ta' epidemji serji ta' mard, Stati Membri jistgħu għall-mument jippermettu l-użu ta' prodott mediċinali veterinarji immunoloġiċi mingħajr awtorizzazzjoni biex jitqiegħdu fis-suq, fin-nuqqas ta' xi prodott mediċinali addattat u wara li jkunu informaw lill-Kummissjoni bil-kondizzjonijiet dettaljati ta' l-użu.

##### Artikolu 9

L-ebda prodott mediċinali veterinarju ma jista' jkun somministrat lill-annimali sakemm l-awtorizzazzjoni għal-tqeghid fis-suq ma tkunx harġet, hlief għat-testijiet ta' prodott mediċinali veterinarji msemmija fl-Artikolu 12(3)(j) li jkunu ġew aċċettati mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti, wara notifikazzjoni jew awtorizzazzjoni, skond ir-regoli nazzjonali fis-seħħ.

### Artikolu 10

1. Meta ma jkunx hemm prodott mediċinali awtorizzat minhabba xi kondizzjoni, l-Istati Membri jistgħu eċċezzjonalment, speċjalment biex jevitaw li jikkawżaw tbatija inaċċettabbli lill-annimali kkonċernati, jippermettu s-somministrazzjoni minn veterinarju jew taht ir-responsabilità diretta personali tiegħu/tagħha għal xi annimal jew numru żgħir ta' annimali f'azjenda partikolari:

- (a) ta' prodott mediċinali veterinarju awtorizzat fl-Istat Membru kkonċernat skond din id-Direttiva jew skond ir-Regolament (KEE) Nru 2309/93 għall-użu fi speċi oħra ta' annimali, jew għal xi kondizzjoni oħra fl-istess speċi; jew
- (b) jekk ma jkun hemm l-ebda prodott kif imsemmi f'punt (a), ta' prodott mediċinali awtorizzat għall-użu fil-bnedmin fl-Istat Membru kkonċernat skond id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-Kodiċi tal-Komunità rigward prodott mediċinali għall-użu uman <sup>(1)</sup> jew skond ir-Regolament (KEE) Nru 2309/93; jew
- (c) jekk ma jkun hemm l-ebda prodott kif imsemmi f'punt (b) u fil-limiti tal-liġi ta' l-Istat Membru kkonċernat, ta' prodott mediċinali veterinarju ppreparat dak il-hin minn persuna awtorizzata li tagħmel dan skond il-leġislażzjoni nazzjonali u skond it-termini ta' preskrizzjoni veterinarja.

Għall-ghanijiet ta' dan il-paragrafu, il-frazi "animal jew numru żgħir ta' annimali f'azjenda partikolari" tkopri wkoll annimali domestiċi, u għandha tkun interpretata aktar flessibilment għal speċi ta' annimali żgħar jew ezotiċi li ma jipproduċux ikel.

2. Id-dispożizzjonijiet tal-paragrafu 1 għandhom jgħoddu sakemm il-prodott mediċinali, meta jkun somministrat lill-annimali li jipproduċu l-ikel, ikun fih biss sustanzi li jinstabu fi prodott mediċinali veterinarju awtorizzat għal dawn it-tipi ta' annimali fl-Istati Membri kkonċernati u fil-każ ta' annimali li jipproduċu l-ikel sakemm il-veterinarju risponsabbli jispeċifika perjodu xieraq għall-irtirar.

Sakemm il-prodott mediċinali użat jindika perjodu għall-irtirar dwar l-ispeċi kkonċernat, il-perjodu speċifikat għall-irtirar m'għandux ikun anqas minn:

7 jjiem	bajd,
7 jjiem	ħalib,
28 ġurnata	laħam mit-tjur u mammiferi inkluż ix-xaħam u l-interjuri,
500 jum ta' grad	laħam tal-hut.

<sup>(1)</sup> Ara p. 67 ta' din l-edizzjoni tal-Ġurnal Uffiċjali.

Dwar prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi li fihom il-livell ta' prinċipji attivi huwa daqs jew anqas minn parti wahda minn miljun, il-perjodu ta' irtirar imsemmi fl-ewwel u t-tieni subparagrafi jinżel għal zero.

#### Artikolu 11

Meta veterinarju jirrikorri għad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 10, għandu jzomm registrazzjonijiet tajba tad-data ta' l-eżami ta' l-animali, dettalji tas-sid, in-numru ta' animali ittrattati, id-dijanjożi, il-prodotti mediċinali preskritti, id-dożi somministrati, it-tul tat-trattament u l-perjodi irrakkomandati ta' irtirar, u jqiegħed dawn ir-registrazzjonijiet għad-dispożizzjoni ta' l-awtoritajiet kompetenti biex ikunu spezzjonati għal perjodu ta' mill-anqas tliet snin. Din il-htieġa tista' tkun estiza mill-Istati Membri għall-animali li ma jipproduċux ikel.

#### Artikolu 12

1. Bl-għan li tinkiseb awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali veterinarju, barra mill-proċedura stabbilita bir-Regolament (KEE) Nru 2309/93, għandha tintbghat applikazzjoni lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat.

2. Awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq tista' biss tkun mogħtija lil xi applikant stabbilit fil-Komunità.

3. Il-dettalji u d-dokumenti li ġejjin għandhom ikunu ma' l-applikazzjoni skond l-Anness I:

- (a) l-isem jew l-isem kummerċjali u l-indirizz permanenti jew post registrat għall-attività kummerċjali tal-persuna responsabbli għat-tqegħid tal-prodott fis-suq u, jekk ikun differenti, tal-manifattur jew manifatturi involuti u tas-siti tal-manifattura;
- (b) l-isem tal-prodott mediċinali veterinarju (isem tal-prodott, isem mhux speċjalizzat, bi *trademark* jew mingħajru, jew l-isem tal-manifattur jew l-isem xjentifiku jew il-formola xjentifika, bi *trademark* jew mingħajru, jew l-isem tal-manifattur);
- (ċ) dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali veterinarju, bl-użu tat-terminoloġija normali, iżda mhux formoli kimiċi empiriċi u billi jingħata l-isem mhux speċjalizzat internazzjonali irrakkomandat mill-Għadaq Dinjija tas-Saħħa, meta dan l-isem ikun jeżisti;
- (d) deskrizzjoni tal-metodu tal-produzzjoni;
- (e) indikazzjonijiet terapewtiċi, indikazzjonijiet kuntrarji u reazzjonijiet ħżiena;
- (f) id-dożaġġ għall-ispeċi diversi ta' animali li għalihom il-prodott mediċinali veterinarju jkun maħsub, il-forma

farmaċewtika tiegħu, il-metodu u rotta ta' somministrazzjoni u ż-żmien smat li għandu jibqa' tajjeb;

- (g) jekk applikabbli, spjegazzjonijiet tal-miżuri ta' prekawzjoni u sigurtà li għandhom jittiehdu meta l-prodott jiġi merfugh, meta jiġi somministrat lill-animali u meta residwi minnu jiġu mormija, flimkien ma' indikazzjoni ta' xi riskji potenzjali li l-prodott mediċinali jista' johloq għall-ambjent u s-saħħa tal-bnedmin, ta' l-animali u tal-pjanti;
  - (h) indikazzjoni tal-perjodu għall-irtirar tiegħu. Meta jkun meħtieġ, l-applikant għandu jipproponi u jiġġustifika livell ta' tolleranza għal residwi li jistgħu ikunu aċċettati bla riskju f'oġġetti ta' l-ikel għall-konsumatur, flimkien ma' metodi ta' analiżi ta' rutina li jistgħu jintużaw mill-awtoritajiet kompetenti biex isibu traċċi ta' residwi;
  - (i) deskrizzjoni tal-metodi dwar testijiet ta' kontroll użati mill-manifattur (analiżi kwalitattiva u kwantitattiva tal-kostitwenti u tal-prodott lest, testijiet speċifiċi, eż. eżamijiet ta' l-isterilità, testijiet għall-preżenza ta' piroġeni, għall-preżenza ta' metalli tqal, testijiet ta' l-istabilità, testijiet bijoloġiċi u tossiċi, testijiet fuq prodotti intermedjarji);
  - (j) riżultati ta':
    - testijiet fiżiko-kimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi,
    - testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi,
    - testijiet kliniċi.
  - (k) sommarju skond l-Artikolu 14 tal-karatteristiċi tal-prodotti, kampjun jew mudell finta wiehed jew aktar tal-preżentazzjoni għal bejgħ tal-prodotti mediċinali veterinarji flimkien mal-karta ta' ġol-pakkett;
  - (l) dokument li juri li l-manifattur huwa awtorizzat f'pajjiżu stess li jipproduċi prodott mediċinali veterinarji;
  - (m) kopji ta' kull awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq miksuba fi Stat Membru ieħor jew f'pajjiż terz għall-prodott mediċinali veterinarju rilevanti, flimkien ma' lista ta' dawk l-Istati Membri li fihom applikazzjoni għal awtorizzazzjoni li giet sottomessa skond din id-Direttiva tkun qed tiġi eżaminata. Kopji tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodotti propost mill-applikant skond l-Artikolu 14 jew approvat mill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru skond l-Artikolu 25 u kopji tal-karta ta' ġol-pakkett, dettalji ta' kull deċiżjoni li tirrifjuta awtorizzazzjoni, kemm jekk fil-Komunità kif ukoll jekk f'pajjiż terz u r-raġunijiet għal dik id-deċiżjoni.
- Din l-informazzjoni għandha tkun aġġornata fuq bażi regolari;
- (n) fil-każ ta' prodott mediċinali li jkun fihom sustanzi attivi godda li mhumiex imsemmija fl-Annessi I, II jew III tar-Regolament (KEE) Nru 2377/90, kopja tad-dokumenti mibgħuta lill-Kummissjoni skond l-Anness V ta' dak ir-Regolament.

## Artikolu 13

## Artikolu 14

1. B'deroga minn punt (j) ta' l-Artikolu 12(3), u bla hsara għall-igi dwar il-harsien tal-proprietà industrijali u kummerċjali:

(a) l-applikant m'għandux ikun mitlub li jagħti r-rizultati ta' testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi u provi kliniċi jekk jista' juri li:

(i) jew il-prodott mediċinali veterinarju huwa essenzjalment l-istess bhall-prodott mediċinali awtorizzat fl-Istat Membru kkonċernat bl-applikazzjoni u li l-organizzazzjoni li għandha l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tkun aċċettat li r-referenzi tossikoloġiċi, farmakoloġiċi u/jew referenzi kliniċi li jkunu jnsabu fl-inkartament dwar il-prodott mediċinali veterinarju oriġinali jistgħu jintużaw fl-eżami ta' l-applikazzjoni in kwistjoni;

(ii) jew il-kostitwent jew kostitwenti tal-prodott mediċinali veterinarju għandhom użu mediċinali magħruf, b'effikaċja rikonoxxuta u livell aċċettabbli ta' sigurtà, permezz ta' referenzi dettaljati għal letteratura xjentifika;

(iii) jew li l-prodott mediċinali veterinarju huwa essenzjalment simili għall-prodott mediċinali li għe awtorizzat fi hdan il-Komunità, għal mhux anqas minn sitt snin, u dann huwa mibjugħ fl-Istat Membru li għalih isir l-applikazzjoni; dan il-perjodu għandu jittawwal għal 10 snin fil-każ ta' prodotti mediċinali ta' teknoloġija avvanzata li jkunu għew awtorizzati skond il-proċedura stabbilita bl-Artikolu 2(5) tad-Direttiva tal-Kunsill 87/22/KEE <sup>(1)</sup>. Barra minn hekk, Stat Membru jista' wkoll jestendi dan il-perjodu għal 10 snin b'deċiżjoni waħda li tkopri l-prodotti mediċinali kollha mibjugħa fit-territorju tiegħu meta jqis li dan huwa meħtieġ għas-saħħa pubblika. L-Istati Membri huma liberi li ma japplikawx il-perjodu ta' sitt snin lil hinn mid-data ta' l-iskadenza ta' patenta li tipproteġi l-prodott mediċinali oriġinali;

(b) fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji godda li jkun fihom kostitwenti magħrufa li ma jkunux intużaw qabel f'taqida għal xi għanijiet terapewtiċi, ir-rizultati tat-testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi u tal-provi kliniċi li jirrelataw ma' dik it-taqida għandhom ikunu provduti, iżda m'għandux ikun hemm hteġa li tkun provduta d-dokumentazzjoni relevanti għal kull kostitwent individwali.

2. L-Anness I għandu jgħodd bl-istess mod meta, skond il-punt (a)(ii) tal-paragrafu 1, referenzi għal data ppubblikati jkunu mogħtija.

Is-sommarju tla-karatteristiċi tal-prodott għandu jkun fih l-informazzjoni li ġejja:

1. L-isem tal-prodotti mediċinali veterinarji;

2. Il-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva fit-termini ta' sustanzi u kostitwenti attivi ta' l-eċċipjent, li tagħrif dwaru huwa essenzjali għall-amministrazzjoni tajba tal-prodott mediċinali; l-ismijiet mhux speċjalizzati internazzjonali rrakkomandat imill-Organizzazzjoni Dinja tas-Saħħa għandhom jintużaw, meta dawn jeżistu, jew fin-nuqqas ta' dan, għandu jintuża l-isem mhux speċjalizzat tas-soltu jew deskrizzjoni kimika;

3. Forma farmaċewtika;

4. Proprietajiet farmakoloġiċi u, sa fejn din l-informazzjoni hija utli għall-għanijiet terapewtiċi, dettalji farmakokinetiċi;

5. Dettalji kliniċi;

5.1 L-ispeċi fil-mira,

5.2 indikazzjonijiet għall-użu, li jispeċifikaw l-ispeċi fil-mira,

5.3 kontra-indikazzjonijiet,

5.4 effetti mhux mixtieqa (frekwenza u serjeta),

5.5 prekawzjonijiet speċjali dwar l-użu,

5.6 l-użu waqt it-tqala u ż-żmien ta' treddiegħ,

5.7 interazzjoni ma' medikamenti oħra u forom oħra ta' interazzjoni,

5.8 posoloġija u metodu ta' somministrazzjoni,

5.9 teħid ta' doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti) (jekk ikun hemm il-bżonn),

5.10 twissijiet speċjali għal kull speċi fil-mira,

5.11 perjodi ta' irtirar,

5.12 prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tkun qed tamministra l-prodott mediċinali lill-annimali;

6. Dettalji farmaċewtiċi:

6.1 inkompatibilitajiet kbar,

6.2 tul ta' hajja tajba, meta jkun hemm bżonn wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali jew minn meta l-kontenitur ikun miftuħ għall-ewwel darba,

6.3 prekawzjonijiet speċjali fil-hażna,

6.4 in-natura u l-kontenut tal-kontenitur,

6.5 prekawzjonijiet speċjali għar-rimi ta' prodotti mediċinali mhux użati jew materjali għar-rimi, jekk ikun hemm;

7. Isem jew l-isem kummerċjali u l-indirizz jew il-post registrat ta' l-azjenda kummerċjali ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

<sup>(1)</sup> ĠU L 15, tas-17.1.1987, p. 38. Direttiva mhassra bid-Direttiva 93/41/KEE (ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 40).



## Artikolu 15

1. L-Istati Membri għandhom jagħmlu l-arranġamenti kollha meħtieġa biex jiżguraw li d-dokumenti u dettalji elenkati fl-Artikolu 12(3)(h), (i), (j) u fl-Artikolu 13(1) ikunu abbozzati minn esperti bil-kwalifiki meħtieġa tekniċi jew professjonali qabel ma jintbagħtu lill-awtoritajiet kompetenti.

Dawn id-dokumenti u dettalji għandhom ikunu iffirmati mill-esperti in kwistjoni.

2. Skond il-kwalifiki partikolari tagħhom, ir-rwol ta' l-esperti għandu jkun:

- (a) li jwettqu dak ix-xogħol li jaqa' fid-dixxiplina partikolari tagħhom (analizi, farmakoloġija u xjenzi simili sperimentali, provi kliniċi) u li jiddeskrivu objettivament ir-riżultati miksuba kemm f'termini kwantitattivi kif ukoll kwalitattivi;
- (b) li jiddeskrivu s-sejbiet tagħhom skond l-Anness I u b'mod partikolari li jghidu:
  - (i) fil-każ ta' analisti, jekk il-prodott mediċinali jikkonformax mal-komposizzjoni dikjarata, u jagħtu r-raġunijiet kollha dwar il-kontroll tal-metodi tat-testijiet li l-manifattur għandu juża;
  - (ii) fil-każ ta' farmakoloġisti u esperti approprjatamet kwalifikati:
    - it-tossiċità tal-prodott mediċinali u l-proprietajiet farmakoloġiċi osservati,
    - jekk, wara li jkun ġie amministrat il-prodott mediċinali veterinarju taht kondizzjonijiet normali ta' użu u wara li jkun ġie osservat il-periodu ta'irtirar irrakkomandat, l-oġġetti ta' l-ikel miksuba minn annimali trattati jkunx fihom residwi li jistgħu jkunu ta' ħsara għal saħħet il-konsumatur;
  - (iii) fil-każ ta' kliniċisti, jekk ikunux sabu fl-annimali ittrattati bil-prodott mediċinali effetti li jikkorrispondu ma' l-informazzjoni mogħtija mill-manifattur skond l-Artikoli 12 u 13(1), jekk il-prodott mediċinali huwiex tollerat sew, liema dożaġġ jirrakkomandaw u liema huma l-kontra-indikazzjonijiet u reazzjonijiet ħżiena, jekk ikun hemm;
- (ċ) li jagħtu raġunijiet għall-użu tar-referenzi għal data ippubblikati msemmija f'punt (a)(ii) ta' l-Artikolu 13(1).

3. Ir-rapporti dettaljati ta' l-esperti għandhom jiffurmaw parti minn dokumentazzjoni li l-applikant għandu jgħaddi lill-awtoritajiet kompetenti. *Curriculum vitae* fil-qosor ta' l-espert għandu jkun anness ma' kull rapport.

## KAPITOLU 2

**Dispożizzjonijiet partikolari applikabbli għal prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi**

## Artikolu 16

1. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi manufatturati u mqieghda fis-suq fil-Komunità jkunu registrati jew awtorizzati skond il-provvedimenti ta' l-Artikoli 17(1) u (2), 18 u 19. Kull Stat Membru għandu jagħti l-konsiderazzjoni dovuta għar-reġistrazzjonijiet u awtorizzazzjonijiet mogħtija qabel minn Stat Membru ieħor.

2. Stat Membru jista' ma jstabbilixxix proċedura ta' reġistrazzjoni speċjali u sempliċi għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 17(1) u (2). Stat Membru li japplika din id-dispożizzjoni għandu jinforma lill-Kummissjoni b'dan. L-istat Membru kkonċernat għandu, sal-31 ta' Diċembru 1995 l-aktar tard, jippermetti l-użu fit-territorji tiegħu ta' prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi registrati minn Stati Membri oħra skond l-Artikolu 17(1) u (2) u l-Artikolu 18.

## Artikolu 17

1. Prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi biss li jissodisfaw il-kondizzjonijiet kollha li ġejjin jistgħu jkunu suġġetti għal awtorizzazzjoni permezz ta' proċedura ta' reġistrazzjoni speċjali u simplifikata:

- huma maħsuba għas-somministrazzjoni lill-annimali domestiċi jew speċi eżotiċi li ma jipproduċux l-ikel,
- huma somministrati b'rotta deskritta fil-*Farmakopea Ewropea* jew, fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopei uffiċjalment użati f'dak iż-żmien fl-Istati Membri,
- l-ebda indikazzjoni terapewtika speċifika ma tidher fuq it-tikketta tal-prodott mediċinali veterinarju jew f'xi informazzjoni dwaru,
- hemm grad suffiċjenti ta' taħlit li jggarantixxi s-sigurtà tal-prodott mediċinali; b'mod partikolari, il-prodott mediċinali ma jistax ikun fih jew aktar minn parti waħda kull 10 000 tattintura omm jew aktar minn 1/100 ta' l-iżgħar doża użata f'alopatija fejn għandhom x'jaqsmu prinċipji attivi li l-preżenza tagħhom fi prodott mediċinali allopatiku tirriżulta fl-obbligju li tintbghat preskrizzjoni veterinarja.

Waqt ir-reġistrazzjoni, l-Istati Membri għandhom jistabbilixxu l-klassifikazzjoni dwar l-għoti tal-prodott mediċinali.

2. Il-kriterji u r-regoli ta' proċedura previsti f'Kapitolu 3, bl-eċċezzjoni ta' l-Artikolu 25, għandhom jgħoddu b'analoġija għal proċedura ta' reġistrazzjoni simplifikata u speċjali għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi imsemmija fil-paragrafu 1, bl-eċċezzjoni tal-prova ta' l-effett terapewtiku.

3. Il-prova ta' effett terapewtiku ma jkunx hemm bżonnha għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi reġistrati skond paragrafu 1 ta' dan l-Artikolu jew, meta approprijat, tkun ammessa skond l-Artikolu 16(2).

#### Artikolu 18

Applikazzjoni għal reġistrazzjoni speċjali u sempliċi tista' tkopri serje ta' prodotti mediċinali miksuba mill-istess hażna jew hażniet omeopatiċi. Id-dokumenti li għejjin għandhom ikunu inklużi ma' l-applikazzjoni biex juru, b'mod partikolari, il-kwalità farmaċewtika u l-omogeneità minn lott għal lott tal-prodotti kkonċernati:

- isem xjentifiku jew isem iehor mogħti f'xi farmakopea tal-hażna jew hażniet omeopatiċi, flimkien ma dikjarazzjoni tarrotot diversi ta' somministrazzjoni, forom farmaċewtiċi u grad ta' dilwizzjoni li għandhom ikunu reġistrati,
- dokument li jiddeskrivi kif il-hażna jew hażniet omeopatiċi hija/huma miksuba u kkontrollati, u li jiġġustifika n-natura omeopatika tagħha/tagħhom, fuq il-bażi ta' biblijografija adegwata; fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi li jkun fihom sustanzi bijoloġiċi, deskrizzjoni tal-miżuri meħuda biex jiżguraw l-assenza ta' patoġeni,
- inkartament tal-produzzjoni u kontroll għal kull forma farmaċewtika u deskrizzjoni tal-metodu ta' dilwizzjoni u ta' zieda fil-qawwa
- awtorizzazzjoni għall-produzzjoni tal-prodotti mediċinali kkonċernati,
- kopji ta' kull reġistrazzjonijiet jew awtorizzazzjonijiet miksuba għall-istess prodotti mediċinali fi Stati Membri oħra,
- kampjun, jew oġġett fint, wiehed jew aktar ta' l-imballaġġ ta' barra u ta' l-imballaġġ immedjat tal-prodotti mediċinali li jridu jiġu reġistrati,
- fatti magħrufa dwar l-istabbiltà tal-prodott mediċinali.

#### Artikolu 19

1. Prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi barra minn dawk imsemmija fl-Artikolu 17(1) għandhom ikunu awtorizzati skond id-dispożizzjonijiet ta' l-Artikoli 12 sa 15 u l-Kapitolu 3.

2. Stat Membru jista' jintroduċi jew iżomm fit-territorju tiegħu regoli speċifiċi għall-eżamijiet farmakoloġiċi u tossikoloġiċi u provi kliniċi ta' prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi maħsuba għal animali domestiċi u speċi eżotiċi li ma jipproduċux ikel barra minn dawk imsemmija fl-Artikolu 17(1), skond il-prinċipji u l-karatteristiċi ta' l-omeopatija kif prattikata fl-Istati Membri.

F'dan il-każ, l-Istat Membru kkonċernat għandu jinnotifika lill-Kummissjoni bir-regoli speċifiċi fis-seħh.

#### Artikolu 20

Dan il-Kapitolu m'għandux japplika għal prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi.

Id-dispożizzjonijiet tat-Titoli VI u VII għandhom jgħoddu għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi.

### KAPITOLU 3

#### Proċedura ta' awtorizzazzjoni għal-tqegħid fis-suq

#### Artikolu 21

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li l-proċedura ta' l-għoti ta' awtorizzazzjoni biex prodott mediċinali veterinarju jitqiegħed fis-suq tkun mitmuma fi żmien 210 jum minn mindu tkun giet mibgħuta applikazzjoni valida.

2. Meta Stat Membru jara li applikazzjoni mibgħuta għal awtorizzazzjoni tkun diġà qed tiġi eżaminata attivament fi Stat Membru fir-rigward ta' dak il-prodott mediċinali veterinarju, l-Istat Membru ikkonċernat jista' jagħzel li jissospendi l-eżami dettaljat ta' l-applikazzjoni biex jistenna r-rapport ta' stima ippreparat mill-Istat Membru l-ieħor skond l-Artikolu 25(4).

L-Istat Membru kkonċernat għandu jinforma lill-Istati Membri l-oħra u lill-applikant bid-deċiżjoni tiegħu li jissospendi l-eżami dettaljat ta' l-applikazzjoni in kwistjoni. Hekk kif ikun lesta l-eżami ta' l-applikazzjoni u lahaq deċiżjoni, l-Istat Membru l-ieħor għandu jagħti kopja tar-rapport tiegħu ta' stima lill-Istat Membru ikkonċernat.

#### Artikolu 22

Meta Stat Membru ikun infurmat skond l-Artikolu 12(3)(m), li Stat Membru iehor awtorizza prodott mediċinali veterinarju li huwa s-sugġett ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni fl-Istat Membru ikkonċernat, dak l-Istat Membru għandu minnufih jitlob lill-awtoritajiet ta' l-Istat Membru li jkun ta l-awtorizzazzjoni biex jgħaddulu kopja tar-rapport ta' stima imsemmi fl-Artikolu 25(4).

Fi żmien 90 jum wara li jkun irċieva r-rapport ta' stima, l-Istat Membru kkonċernat għandu jew jirrikonoxxi d-deċiżjoni ta' l-ewwel Stat Membru u s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kif approvat minnu jew, jekk iqis li hemm lok għaliex wiehed għandu jaħseb li l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju ikkonċernat jista' jkun ta' riskju għas-saħħa tal-bniedem jew ta' l-annimali jew għall-ambejnt, għandu japplika l-proċeduri preskritti fl-Artikoli 33 sa 38.

#### Artikolu 23

Biex jeżaminaw l-applikazzjoni mibgħuta skond l-Artikolu 12 u 13(1), l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri:

1. għandhom jiċċekkjaw li d-dokumentazzjoni mibghuta b'appoġġ għall-applikazzjoni tkun konformi ma' l-Artikoli 12 u 13(1) u, fuq il-bażi tar-rapporti magħmula mill-esperti skond l-Artikolu 15(2) u (3), jaraw jekk il-kondizzjonijiet għall-hruġ ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq ġeww imharsa;
2. jistgħu jibagħtu l-prodott mediċinali, il-materji primi tiegħu u jekk ikun hemm bżonn il-prodotti intermedjarji jew materjali kostitwenti oħra għall-ittestjar minn laboratorju ta' l-Istat jew minn laboratorju magħmul għal dak l-iskop, biex jiżguraw li l-metodi ta' l-ittestjar użati mill-manifattur u deskritti fid-dokumenti ta' l-applikazzjoni, skond l-Artikolu 12(3)(i), huma sodisfaċenti;
3. jistgħu, meta approprijat, jitolbu lill-applikant biex jagħti aktar informazzjoni dwar l-oġġetti elenkati fl-Artikoli 12 u 13(1). Meta l-awtoritajiet kompetenti jiehdu din l-azzjoni, il-limiti ta' żmien speċifikati fl-Artikolu 21 għandhom ikunu sospiżi sakemm tkun ingħatat aktar informazzjoni. Bl-istess mod, dawn il-limiti ta' żmien għandhom ikunu sospiżi għal kull perjodu li l-applikant jista' jingħata biex jipprovdri spjegazzjonijiet bil-fomm jew bil-miktub;
4. jistgħu jitolbu lill-applikant biex jibgħat sustanzi fi kwantitajiet meħtieġa biex ikun verifikat il-metodu ta' skoperta analitika propost mill-applikant skond l-Artikolu 12(3)(h) u biex titwet-taq bħala parti minn kontrolli ta' rutina biex tkun żvelata l-preżenza ta' residwi tal-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati.

#### Artikolu 24

L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li:

- (a) l-awtoritajiet kompetenti jiżguraw li l-manifatturi u l-importaturi ta' prodotti mediċinali veterinarji minn terzi pajjiżi ikunu kapaċi jipproduċuhom skond id-dettalji mogħtija fl-Artikolu 12(3)(d), u/jew li jagħmlu testijiet ta' kontroll skond il-metodi deskritti fid-dokumenti ta' l-applikazzjoni skond l-Artikolu 12(3)(i);
- (b) l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jawtorizzaw lill-manifatturi u lill-importaturi ta' prodotti mediċinali veterinarji minn terzi pajjiżi, meta jkun ġustifikat miċ-ċirkostanzi, biex ċerti stadji tal-manifattura u/jew ċerti testijiet ta' kontroll imsemmija f'(a) ikunu magħmula minn partijiet terzi; f'dawn il-każijiet, kontrolli mill-awtoritajiet kompetenti għandhom isiru wkoll fl-istabbilimentu ikkonċernati.

#### Artikolu 25

1. Meta l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq tkun inħarġet, id-detentur għandu jkun infurmat mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat, bis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kif approvat minnu.

2. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jiehdu l-miżuri kollha meħtieġa biex jiżguraw li l-informazzjoni mogħtija fis-sommarju tkun konformi ma' dik aċċettata meta tinħarġet l-awtorizzazzjoni għal-tqeghid fis-suq jew wara.

3. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jgħaddu lill-Aġenzija kopja ta' l-awtorizzazzjoni flimkien ma' sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

4. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jagħmlu rapport ta' stima u kummenti dwar l-inkartament fir-rigward tar-riżultati tat-testijiet analitiċi u farmakotossikoloġiċi u l-provi kliniċi tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat. Ir-rapport ta' stima għandu jkun aġġornat kull meta tasal informazzjoni ġdida li hi ta' importanza għall-valutazzjoni tal-kwalità, sigurtà jew effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat.

#### Artikolu 26

1. L-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq tista' teħtieġ lid-detentur biex jindika fuq il-kontenitur u/jew fuq il-karti ta' l-imbagg u l-karti ta' ġewwa, meta dan ta' l-aħħar jintalab, dettalji oħra essenzjali għas-sigurtà jew għall-harsien tas-saħħa, inkluża kull prekawzjoni speċjali li għandha x'taqsam ma' l-użu u xi twissijiet oħra li jirriżultaw minn provi kliniċi u farmakoloġiċi preskritti fl-Artikoli 12(3)(j) u 13(1) jew minn esperjenza miksuba waqt l-użu ta' prodott mediċinali veterinarju darba li dan ikun tqiegħed fis-suq.

2. L-awtorizzazzjoni tista' wkoll titlob l-inklużjoni fil-prodott mediċinali veterinarju ta' sustanza li tittraċċa.

3. F'ċirkostanzi eċċezzjonali, u wara konsultazzjoni ma' l-applikant, awtorizzazzjoni tista' tingħata suġġetta għal ċerti obbligi speċifiċi, u suġġetta għal reviżjoni kull sena, u tinkludi

- it-tweġġ ta' aktar studji wara li tingħata l-awtorizzazzjoni,
- in-notifikazzjoni ta' reazzjonijiet ħżiena għall-prodotti mediċinali veterinarji.

Dawn id-deċiżjonijiet eċċezzjonali jistgħu jiġu adottati biss għal raġunijiet oġġettivi u verifikabbli.

#### Artikolu 27

1. Wara li tkun inħarġet awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, id-detentur għandu, rigward il-metodi ta' produzzjoni u kontroll previsti fl-Artikolu 12(3)(d) u (i), jikkunsidra l-progress xjentifiku u tekniku u jagħmel kull tibdil li jista' jkun hemm bżonn biex dak il-prodott mediċinali veterinarju jkun magħmul u iċċekkjat b' metodi xjentifiċi ġeneralment aċċettati.

Dan it-tibdil għandu jkun suġġett għall-approvazzjoni ta' l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat.

2. Fuq talba ta' l-awtoritajiet kompetenti, dak li għandu awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu wkoll jirrevedi l-metodi analitiċi ta' skoperta previsti fl-Artikolu 12(3)(h) u jipproponi kull tibdil li jista' jkun mehtieg biex jittiehed kont tal-progress xjentifiku u tekniku.

3. Dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jinforma minufih lill-awtoritajiet kompetenti b'kull informazzjoni ġdida li tista' twassal għal emendi tad-dettalji u tad-dokumenti msemmija fl-Artikoli 12 u 13(1) jew tas-sommarju approvat tal-karatteristiċi tal-prodott. B'mod partikolari, għandu jinforma minufih lill-awtoritajiet kompetenti b'kull projbizzjoni jew restrizzjoni imposta mill-awtoritajiet kompetenti ta' kull pajjiż fejn il-prodott mediċinali veterinarju huwa mqiegħed fis-suq u b'kull effett hażin mhux mistenni li jsehh fl-annimali kkonċernati jew fil-bnedmin.

4. Dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal-tqeghid fis-suq għandu jkun mitlub li jzomm reġistrazzjonijiet ta' kull reazzjoni hażina osservata fl-annimali jew fil-bnedmin. Ir-reġistrazzjonijiet hekk stabbiliti għandhom jinżammu mill-anqas għal hames snin u għandhom ikunu disponibbli għall-awtoritajiet kompetenti meta dawn jitolbuhom.

5. Dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jinforma minnufih lill-awtoritajiet kompetenti, biex jikseb awtorizzazzjoni, b'kull tibdil li hu jipproponi fid-dettalji u d-dokumenti msemmija fl-Artikoli 12 u 13(1).

#### Artikolu 28

L-awtorizzazzjoni għandha tkun valida għal hames snin u tkun tista' tiġġedded għal perjodi ta' hames snin, wara applikazzjoni minn dak li jkollu l-awtorizzazzjoni għall-anqas tliet xhur qabel id-data ta' l-iskadenza u wara konsiderazzjoni ta' dokument li jaġġorna l-informazzjoni mibghuta minn qabel.

#### Artikolu 29

L-għoti ta' awtorizzazzjoni m'għandux inaqqas mir-responsabbiltà legali generali tal-manifattur u, meta appropjat, ta' dak li jkollu l-awtorizzazzjoni.

#### Artikolu 30

L-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq m'għandhiex tohroġ jekk eżami tad-dokumenti u d-dettalji elenkati fl-Artikoli 12 u 13(1) jistabbilixxi li:

- il-prodott mediċinali veterinarju huwa ta' hsara taht il-kondizzjonijiet ta' użu dikjarati meta tkun saret l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni; jew
- m'għandu l-ebda effett terapewtiku jew l-applikant ma jkunx ta provi suffiċjenti dwar dawn l-effetti fejn jirrigwarda l-ispeċi ta' annimal li għandu jkun trattat; jew
- il-komposizzjoni kwantitattiva jew kwalitattiva tiegħu mhix kif iddikjarat; jew

(d) il-perjodu ta' irtirar irrakkomandat mill-applikant mhuwiex twil biżżejjed biex jiżgura li l-oġġetti ta' l-ikel miksuba mill-annimal trattat ma fihomx residwi li jistgħu jikkostitwixxu periklu għal saħhet il-konsumatur, jew mhuwiex issostanzjat biżżejjed; jew

(e) il-prodott mediċinali veterinarju huwa offrut għall-bejgħ għal xi użu projbit skond dispożizzjonijiet oħra tal-Komunità.

Madankollu, sakemm isiru regoli tal-Komunità, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jirrifjutaw li jagħtu awtorizzazzjoni għal xi prodott mediċinali veterinarju meta azzjoni bħal din tkun mehtieġa għall-harsien tas-saħha pubblika, tal-konsumatur jew ta' l-ambjent.

Awtorizzazzjoni għandha tkun miżmuma wkoll jekk id-dokumenti ta' l-applikazzjoni mibghuta lill-awtoritajiet kompetenti ma jkkonformawx ma' l-Artikoli 12, 13(1) u 15.

## KAPITOLU 4

### Rikonoxximent reċiproku ta' awtorizzazzjonijiet

#### Artikolu 31

1. Biex tkun faċilitata l-adozzjoni ta' deċizzjonijiet komuni minn Stati Membri dwar l-awtorizzazzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji fuq il-bażi ta' kriterji xjentifiċi ta' kwalità, sigurtà u effikaċja, u biex hekk jinkiseb il-moviment hieles ta' prodotti mediċinali veterinarji fil-Komunità, Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Veterinarji, hawnhekk iżjed 'il quddiem imsemmi bħala "il-Kumitat", qiegħed jiġi stabbilit. Il-Kumitat għandu jkun parti mill-Aġenzija.

2. Barra mir-responsabbiltajiet l-oħra mogħtija lilu mill-liġi tal-Komunità, il-Kumitat għandu jeżamina kull kwistjoni relatata ma' l-għoti, varjazzjoni, sospensjoni jew irtirar ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li tkun mibghuta lilu skond id-dispożizzjonijiet ta' din id-Direttiva. Għandu wkoll jeżamina kull kwistjoni dwar testijiet ta' prodotti mediċinali veterinarji.

3. Il-Kumitat għandu jadotta r-regoli tal-proċedura tiegħu.

#### Artikolu 32

1. Qabel ma jibgħat applikazzjoni għal rikonoxximent reċiproku ta' awtorizzazzjonijiet għal tqeghid fis-suq, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għandu jinforma lill-Istat Membru li ta l-awtorizzazzjoni li fuqha tkun bażata l-applikazzjoni (minn hawn 'il quddiem: l-Istat Membru referenzjali) li applikazzjoni għandha ssir skond din id-Direttiva u għandu jinnotifikah b'kull żidiet għad-dokument originali; dak l-Istat Membru jista' jitlob lill-applikant biex jgħaddilu d-dettalji u d-dokumenti mehtieġa biex ikun jista' jiċċekkja jekk id-dokumenti arkivjati humiex identiċi.

Barra minn hekk, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għandu jitlob lill-Istat Membru referenzjali li ta l-awtorizzazzjoni inizjali biex jipprepara rapport ta' stima dwar il-prodott mediċinali veterinarju

kkonċernat, jew, jew ikun hemm bżonn, li jaġġornah. Dak l-Istat Membru għandu jipprepara fi żmien 90 jum wara li jkun irċieva t-talba.

Fl-istess waqt li l-applikazzjoni tkun miqiegħda skond il-paragrafu 2 l-Istat Membru referenzjali li jkun ta l-awtorizzazzjoni inizjali għandu jgħaddi r-rapport ta' stima lill-Istat Membru jew lill-Istati Membri kkonċernati bl-applikazzjoni.

2. Biex jinkiseb ir-rikonoxximent skond il-proċedura preskritta f'dan il-Kapitolu f'wieheh jew aktar mill-Istati Membri ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq mahruġa minn Stat Membru, id-detentur ta' awtorizzazzjoni għandu jibgħat applikazzjoni lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru jew lill-Istati Membri kkonċernati, flimkien ma' l-informazzjoni u d-dettalji msemmija fl-Artikoli 12, 13(1), 14 u 25. Għandu jixhed li d-dokument huwa identiku għal dak aċċettat mill-Istat Membru referenzjali, jew għandu jidentifika kull żidiet jew emendi li jista' jkun fih. Fil-każ ta' l-aħhar, għandu jiċċertifika li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott propost minnu skond l-Artikolu 14 huwa identiku għal dak aċċettat mill-Istat Membru referenzjali skond l-Artikolu 25. Barra minn hekk, għandu jiċċertifika li d-dokumenti kollha arkivjati bħala parti minn din il-proċedura huma identiċi.

3. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jgħaddi l-applikazzjoni lill-Aġenzija, jinfurmaha bl-Istati Membri kkonċernati u bid-dati tas-sottomissjoni ta' l-applikazzjoni u jibgħatilha kopja ta' l-awtorizzazzjoni mogħtija mill-Istat Membru referenzjali. Għandu wkoll jibgħat lill-Aġenzija kopji ta' kull awtorizzazzjoni bħal din li setgħet ingħatat mill-Istati Membri l-oħra dwar il-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat, u għandu jindika jekk xi applikazzjoni għal awtorizzazzjoni hiex qed tkun ikkunsidrata f'dak il-hin f'xi Stat Membru iehor.

4. Barra mill-każ eċċezzjonali previst fl-Artikolu 33(1), kull Stat Membru għandu jirrikonoxxi l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq mogħtija mill-Istat Membru referenzjali fi żmien 90 wara li jkun irċieva l-applikazzjoni u r-rapport ta' stima. Għandu jinforma lill-Istat Membru referenzjali, lill-Istati Membri l-oħra ikkonċernati bl-applikazzjoni, lill-Aġenzija, u lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni biex jitqiegħed il-prodott fis-suq.

#### Artikolu 33

1. Meta Stat Membru jikkunsidra li hemm raġunijiet biex wieheh jahseb li l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat tista' tohloq xi riskju għas-saħħa tal-bniedem jew ta' l-annimal jew għall-ambjent, għandu jinforma minnufih lill-applikant, lill-Istat Membru referenzjali, lill-kull Stat Membru iehor ikkonċernat bl-applikazzjoni u lill-Aġenzija. L-Istat Membru għandu jagħti r-raġuni tiegħu fid-dettall u għandu jindika liema azzjoni tista' tkun meħtieġa biex jissewva kull difett fl-applikazzjoni.

2. L-Istati Membri kollha kkonċernati għandhom jagħmlu hilit-hom kollha biex jilhqnu ftehim dwar l-azzjoni li għandha tittiehed dwar l-applikazzjoni. Għandhom jagħtu lill-applikant l-opportunità li jagħmel fehmtu magħrufa bil-fomm jew bil-miktub. Madankollu, jekk l-Istati Membri ma jkunux leħqu ftehim fiż-żmien imsemmi fl-Artikolu 32(4) dawn għandhom jirreferu

l-kwistjoni minnufih lill-Aġenzija, biex tkun referita lill-Kumitat, biex tkun applikata l-proċedura preskritta fl-Artikolu 36.

3. Fiż-żmien imsemmi fl-Artikolu 32(4), l-Istati Membri kkonċernati għandhom jagħtu lill-Kumitat sqarrija dettaljata tal-kwistjonijiet li fuqhom ma setgħux jilhqnu ftehim u r-raġunijiet għal dan in-nuqqas ta' ftehim. L-applikant għandu jingħata kopja ta' din l-informazzjoni.

4. Hekk kif ikun infurmat li l-kwistjoni giet mghoddija lill-Kumitat, l-applikant għandu minnufih jgħaddi lill-Kumitat kopja ta' l-informazzjoni u d-dettalji msemmija fl-Artikolu 32(2).

#### Artikolu 34

Jekk ikun hemm diversi applikazzjonijiet sottomessi skond l-Artikoli 12, 13(1) u 14 għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' xi prodott mediċinali veterinarju partikolari u l-Istati Membri jkun adottaw deċiżjonijiet diverġenti li jikkonċernaw l-awtorizzazzjoni ta' dak il-prodott mediċinali veterinarju, jew is-sospensjoni jew l-irtirar ta' dik l-awtorizzazzjoni, Stat Membru, jew il-Kummissjoni, jew id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jistgħu jirreferu l-kwistjoni lill-Kumitat biex tiġi applikata l-proċedura preskritta fl-Artikolu 36.

L-Istat Membru kkonċernat, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew il-Kummissjoni għandhom jidentifikaw biċ-ċar il-kwistjoni li tkun mghoddija lill-Kumitat għal konsiderazzjoni u, jekk approprjat, għandhom jinfurmaw biha lid-detentur imsemmi hawn fuq.

L-Istati Membri u d-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandhom jgħaddu lill-Kumitat l-informazzjoni kollha disponibbli li għandha x'taqsam mal-kwistjoni.

#### Artikolu 35

L-Istati Membri jew il-Kummissjoni jew l-applikant jew id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jistgħu, f'każijiet speċifiċi meta l-interessi tal-Komunità huma involuti, jirreferu l-kwistjoni lill-Kumitat biex tiġi applikata l-proċedura preskritta fl-Artikolu 36 qabel ma' tittiehed deċiżjoni dwar talba għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew dwar is-sospensjoni jew l-irtirar ta' xi awtorizzazzjoni, jew dwar kull varjazzjoni fit-termini ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li tidher meħtieġa, b'mod speċjali biex jittiehed kont ta' l-informazzjoni miġbura skond it-Titolu VII.

L-Istat Membru kkonċernat jew il-Kummissjoni għandhom jidentifikaw biċ-ċar il-kwistjoni li tkun mghoddija lill-Kumitat għal konsiderazzjoni u għandhom jinfurmaw lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

L-Istati Membri u d-detentur għandhom jgħaddu lill-Kumitat l-informazzjoni kollha disponibbli li għandha x'taqsam mal-kwistjoni.

## Artikolu 36

1. Meta sssir referenza għall-proċedura deskritta f'dan l-Artikolu, il-Kumitat għandu jikkunsidra l-materja kkonċernata u jagħti opinjoni raġunata fi żmien 90 jum mid-data li fiha l-kwistjoni tkun giet riferita lillu.

Madankollu, f'każijiet sottomessi lill-Kumitat skond l-Artikoli 34 u 35, dan il-perjodu jista' jizjed b'90 jum.

F'każ ta'urġenza, fuq proposta mill-President tiegħu, il-Kumitat jista' jaqbel ma' żmien aqsar biex tittiehed id-deċiżjoni.

2. Biex il-kwistjoni tkun ikkunsidrata, il-Kumitat jista' jahtar wiehed mill-membri tiegħu bhala rapporteur. Il-Kumitat jista' wkoll jahtar esperti individwali biex jagħtu pariri dwar kwistjonijiet speċifiċi. Meta jahtar l-esperti, il-Kumitat għandu jiddefinixxi x-xogħol tagħhom u jispeċifika l-limitu ta' żmien li fih għandu jittwettaq ix-xogħol.

3. Fil-każijiet imsemmija fl-Artikoli 33 u 34, qabel ma jagħti l-opinjoni tiegħu, il-Kumitat għandu jagħti lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq l-opportunità biex jipprezenta spjegazzjonijiet bil-miktub jew bil-fomm.

Fil-każ imsemmi fl-Artikolu 35, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jista' jkun mitlub biex jispjega lillu nnifsu bil-fomm jew bil-miktub.

Jekk iqisu xieraq, il-Kumitat jista' jistieden lil xi persuna oħra biex tagħti informazzjoni relatata mal-kwistjoni li hemm quddiemha.

Il-Kumitat jista' jissospendi l-limitu ta' żmien imsemmi fil-paragrafu 1 biex jippermetti lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li jipprepara l-ispjegazzjonijiet.

4. L-Aġenzija għandha minnufih tinforma lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq meta l-opinjoni tal-Kumitat tkun li:

- l-applikazzjoni ma tissodisfax il-kriterji għall-awtorizzazzjoni, jew
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodotti propost mill-applikant skond l-Artikolu 14 għandu jkun emendat, jew
- l-awtorizzazzjoni għandha tingħata sugġetta għal xi kondizzjonijiet, rigward kondizzjonijiet meqjusa essenzjali għall-użu bla periklu u effettiv tal-prodott mediċinali veterinarju inkluża l-farmakovigilanza, jew
- awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandha tkun sospiza, varjata jew irtirata.

Fi żmien 15-il jum mir-riċeviment ta' l-opinjoni, id-detentur jista' jinnotifika bil-miktub lill-Aġenzija bl-intenzjoni tiegħu li jappella. F'dak il-każ, għandu jgħaddi r-raġunijiet dettaljati għall-appell fi żmien 60 jum mir-riċeviment ta' l-opinjoni. Fi żmien 60 jum wara

li jkun irċieva r-raġunijiet għall-appell, il-Kumitat għandu jikkunsidra jekk l-opinjoni tiegħu għandhiex tkun riveduta, u l-konkluzjonijiet milhuqa fuq l-appell għandhom ikunu annessi mar-rapport ta' stima msemmi fil-paragrafu 5.

5. Fi żmien 30 jum mill-adozzjoni tiegħu, l-Aġenzija għandha tgħaddi l-opinjoni finali tal-Kumitat lill-Istati Membri, lill-Kummissjoni u lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq b'rapport li jiddeskrivi l-valutazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju u r-raġunijiet għall-konkluzjonijiet tagħha.

F'każ ta'opinjoni favur l-ghoti jew li tibqa' fis-seħh awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali veterinarju, id-dokumenti li għajjin għandhom ikunu annessi ma l-opinjoni:

- (a) abbozz ta' sommarju tal-karatteristiċi tal-prodotti, kif imsemmi fl-Artikolu 14; meta meħtieġ dan għandu jirrifletti d-differenzi fil-kondizzjonijiet veterinarji li jeżistu bejn l-Istati Membri;
- (b) kull kondizzjoni li taffettwa l-awtorizzazzjoni fis-sens tal-paragrafu 4.

## Artikolu 37

Fi żmien 30 jum wara li tkun irċeviet l-opinjoni, il-Kummissjoni għandha tipprepara abbozz tad-deċiżjoni dwar l-applikazzjoni, waqt li tqis il-liġi tal-Komunità.

Fil-każ ta' abbozz ta' deċiżjoni li tipprevedi l-ghoti ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, id-dokumenti msemmija fl-Artikolu 36(5)(2), (a) u (b) għandhom ikunu annessi.

Meta, eċċezjonalment, l-abbozz tad-deċiżjoni ma' jkunx skond l-opinjoni ta' l-Aġenzija, il-Kummissjoni għandha wkoll teħmeż spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet għad-differenzi.

L-abbozz tad-deċiżjoni għandu jiġi mgħoddi lill-Istati Membri u lill-applikant.

## Artikolu 38

1. Deċiżjoni finali dwar l-applikazzjoni għandha tkun adottata skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 89(2).

2. Ir-regoli ta' proċedura tal-Kumitat Permanenti stabbiliti bl-Artikolu 89(1) għandhom ikunu aġġustati biex jittiehed kont tax-xogħlijiet li huma dmir tiegħu skond dan il-Kapitolu.

Dawn l-aġġustamenti għandhom jinvolvu dan li ġej:

- barra fil-każijiet imsemmija fit-tielet paragrafu ta' l-Artikolu 37, l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti għandha tinkiseb bil-miktub,

- kull Stat Membru jinghata 28 ġurnata biex jghaddi osservazzjonijiet bil-miktub dwar l-abbozz tad-deċiżjoni tal-Kummissjoni,
- kull Stat Membru jista' jitlob bil-miktub li l-abbozz tad-deċiżjoni jkun diskuss mill-Kumitat Permanenti, u jaghti r-raġunijiet tiegħu fid-dettall.

Meta, fl-opinjoni tal-Kummissjoni, l-osservazzjonijiet miktuba ta' Stat Membru jqajmu kwistjonijiet godda importanti ta' natura xjentifika jew teknika li ma ġewx indirizzati fl-opinjoni ta' l-Aġenzija, il-President għandu jissospendi l-proċedura u jirreferi l-applikazzjoni lura lill-Aġenzija għal aktar konsiderazzjoni.

Id-dispożizzjonijiet meħtieġa għall-implimentazzjoni ta' dan il-paragrafu għandhom ikunu adottati mill-Kummissjoni skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 89(2).

3. Deċiżjoni kif imsemmija fil-paragrafu 1 għandha tkun indirizzata lill-Istati Membri kkonċernati bil-materja u kkomunikata lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. L-Istati Membri għandhom jew jagħtu jew jirtiraw awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, jew iwarjaw it-termini ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq kif ikun meħtieġ biex jikkonformaw ruħhom mad-deċiżjoni fi żmien 30 jum min-notifikazzjoni. Għandhom jinfurmaw b'dan lill-Kummissjoni u lill-Aġenzija.

#### Artikolu 39

1. Kull applikazzjoni mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq biex iwarja awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li tkun inghatat skond id-dispożizzjonijiet ta' dan il-Kapitolu għandha tkun sottomessa lill-Istati Membri li qabel ikunu awtorizzaw il-prodott mediċinali veterinarju ikkonċernat.

Il-Kummissjoni għandha, b'konsultazzjoni ma' l-Aġenzija, tadotta arranġamenti xierqa għall-eżami ta' varjazzjonijiet fit-termini ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.

Dawn l-arranġamenti għandhom jinkludu sistema ta' notifikazzjoni jew proċeduri ta' amministrazzjoni li jikkonċernaw varjazzjonijiet żgħira u jiddefinixxu preċiżament il-kunċett ta' "varjazzjoni żgħira".

Dawn l-arranġamenti għandhom ikunu adottati mill-Kummissjoni fil-forma ta' regolament ta' implimentazzjoni skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 89(2).

2. Fil-każ ta' arbitraġġ mibgħut lill-Kummissjoni, il-proċedura stabbilita fl-Artikoli 36, 37 u 38 għandha tghodd b'analogija għall-varjazzjonijiet magħmula għal awtorizzazzjonijiet ta' tqeghid fis-suq.

#### Artikolu 40

1. Meta Stat Membru jidhirlu li l-varjazzjoni fit-termini ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li tkun inghatat skond id-dispożizzjonijiet ta' dan il-Kapitolu jew is-sospensjoni tagħha jew l-irtirar tagħha huma meħtieġa għall-harsien tas-saħħa tal-bniedem jew ta' l-annimali jew ta' l-ambjent, l-Istat Membru

kkonċernat għandu minnufih jirreferi l-kwistjoni lill-Aġenzija għall-applikazzjoni tal-proċeduri preskritti fl-Artikolu 36, 37 u 38.

2. Bla hsara għad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 35, f'każijiet eċċezzjonali, meta azzjoni urġenti hija meħtieġa biex tkun imħarsa s-saħħa tal-bniedem jew ta' l-annimali jew ta' l-ambjent, sakemm tintlahaq deċiżjoni definittiva, Stat Membru jista' jissospendi t-tqeghid fis-suq u l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat fit-territorju tiegħu. Għandu jinforma lill-Kummissjoni u lill-Istati Membri l-oħra mhux aktar tard mill-ġurnata tax-xogħol ta' wara bir-raġunijiet għall-azzjoni tiegħu.

#### Artikolu 41

L-Artikoli 39 u 40 għandhom jghoddu b'analogija għal prodotti mediċinali veterinarji awtorizzati mill-Istati Membri wara opinjoni tal-Kumitat mogħtija skond l-Artikolu 4 tad-Direttiva 87/22/KEE qabel l-1 ta' Jannar 1995.

#### Artikolu 42

1. L-Aġenzija għandha tippubblika rapport kull sena dwar it-thaddim tal-proċeduri preskritti f'dan il-Kapitolu u għandha tghaddih lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill għall-informazzjoni tagħhom.

2. Sa l-1 ta' Jannar 2001, il-Kummissjoni għandha tippubblika analiżi dettaljata ta' l-operazzjoni tal-proċeduri preskritti f'dan il-Kapitolu u għandha tipproponi kull emendi li jistgħu jkunu meħtieġa biex itejjbu dawn il-proċeduri.

Il-Kunsill għandu jiddeċiedi, skond il-kondizzjonijiet previsti fit-Trattat, dwar il-proposta tal-Kummissjoni fi żmien sena mis-sottomissjoni tagħha.

#### Artikolu 43

Id-dispożizzjonijiet ta' l-Artikoli 31 sa 38 m'għandhomx japplikaw għal prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 19(2).

### TITOLU IV

#### MANIFATTURA U IMPORTAZZJONI

#### Artikolu 44

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li l-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji fit-territorju tagħhom tkun sugġetta għall-pussess ta' awtorizzazzjoni. Din l-awtorizzazzjoni għal manifattura għandha bl-istess mod tkun meħtieġa għal prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għall-esportazzjoni.

2. L-awtorizzazzjoni msemmija fil-paragrafu 1 għandha tkun meħtieġa kemm għal manifattura totali kif ukoll parzjali u għall-proċessi diversi ta' taqsim, imballaġġ jew preżentazzjoni.

Madankollu, awtorizzazzjoni bhal din m'għandhiex tkun mehtieġa għall-preparazzjoni, taqsim, tibdil fl-imballaġġ jew fil-preżentazzjoni meta dawn il-proċessi jsiru biss għall-provvista bl-imnut lil farmaċisti fi spżeriji jew minn persuni legalment awtorizzati fl-Istati Membri biex iwettqu dawn il-proċessi.

3. L-awtorizzazzjoni msemmija fil-paragrafu 1 għandha tkun ukoll mitluba għall-importazzjoni minn terzi pajjiżi fl-Istati Membri; dan it-Titolu u l-Artikolu 83 għandhom jghoddu għal tali importazzjoni fl-istess mod li jghoddu għall-manifattura.

L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li prodotti mediċinali veterinarji miġjuba fit-territorji tagħhom minn pajjiż terz u destinati għal Stat Membru iehor ikollhom magħhom kopja ta' l-awtorizzazzjoni msemmija fil-paragrafu 1.

#### Artikolu 45

Biex jikseb l-awtorizzazzjoni għall-manifattura, l-applikant għandu għall-inqas jissodisfa l-htigijiet li ġejjin:

- (a) għandu jispeċifika l-prodotti mediċinali veterinarji u l-forom farmaċewtiċi li għandhom ikunu manifatturati jew importati kif ukoll il-post fejn għandhom ikunu manifatturati u/jew ikkontrollati;
- (b) għandu jkollu għad-dispożizzjoni tiegħu, għall-manifattura u l-importazzjoni ta' l-imsemmi hawn fuq, post adattat u suffiċjenti, tagħmir tekniku u faċilitajiet ta' kontroll li jikkonformaw mal-htigijiet legali li l-Istat Membru kkonċernat jippreskrivi dwar il-manifattura u l-kontroll u l-ħażna ta' prodotti, skond l-Artikolu 24;
- (ċ) għandu jkollu għad-dispożizzjoni tiegħu is-servizzi ta' mill-anqas persuna waħda kkwalfikata fis-sens ta' l-Artikolu 52.

L-applikant għandu jagħti dettalji fl-applikazzjoni tiegħu biex jistabbilixxi l-konformità tiegħu mal-htigijiet t'hawn fuq.

#### Artikolu 46

1. L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru m'għandhiex toħroġ l-awtorizzazzjoni tal-manifattura qabel ma tkun stabbiliet l-eżattezza tad-dettalji mogħtija skond l-Artikolu 45 permezz ta' inkjesta magħmula mir-rappreżentanti tagħha.

2. Biex ikun żgurat li l-htigijiet imsemmija fl-Artikolu 45 ikunu mharsa, awtorizzazzjoni tista' tingħata bil-kondizzjoni li jkunu mharsa ċerti obbligi imposti jew meta l-awtorizzazzjoni tinhareġ jew aktar tard.

3. L-awtorizzazzjoni għandha tapplika biss għall-postijiet speċifikati fl-applikazzjoni u għall-prodotti mediċinali veterinarji u għall-forom farmaċewtiċi speċifikati f'dik l-applikazzjoni.

#### Artikolu 47

L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li ż-żmien meħud għall-proċedura dwar l-ghoti ta' l-awtorizzazzjoni għall-manifattura ma jaqbiż id-90 jum mill-jum li fih l-awtorità kompetenti tkun irċeviet l-applikazzjoni.

#### Artikolu 48

Jekk id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jitlob għal xi bidla f'xi dettalji msemmija fl-Artikolu 45, l-ewwel paragrafu, (a) u (b), iż-żmien meħud għall-proċedura dwar din it-talba m'għandux jaqbeż it-30 jum. F'każijiet eċċezzjonali, dan il-perjodu ta' żmien jista' jittawwal għal 90 jum.

#### Artikolu 49

L-awtorità kompetenti ta' l-Istati Membri tista' titlob mill-applikant aktar informazzjoni li tikkonċerna kemm il-dettalji mogħtija skond l-Artikolu 45 u kemm il-persuna ikkwalfikata msemmija fl-Artikolu 52; meta l-awtorità kompetenti kkonċernata teżerċita dan id-dritt, l-applikazzjoni tal-limiti ta' żmien imsemmija fl-Artikoli 47 u 48 għandha tkun sospiza sakemm jingħataw id-data addizzjonali meħtieġa.

#### Artikolu 50

Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal manifattura għandu minn ta' l-anqas ikun obligat li:

- (a) ikollu għad-dispożizzjoni tiegħu is-servizzi ta' persunal li jikkonformaw mar-reqwiziti legali li jeżistu fl-Istati Membri kkonċernati dwar kemm il-manifattura u kemm il-kontrolli;
- (b) jiddisponi mill-prodotti mediċinali veterinarji awtorizzati biss skond il-leġislazzjoni ta' l-Istati Membri ikkonċernati;
- (ċ) jagħti avviz bil-quddiem lill-awtorità kompetenti dwar kull tibdil li hu jkx jixtieq jagħmel lil xi dettalji mogħtija skond l-Artikolu 45; l-awtorità kompetenti għandha, f'kull każ, tkun informata immedjatament jekk il-persuna kkwalfikata msemmija fl-Artikolu 52 tinbidel b'mod mhux mistenni;
- (d) iħalli lir-rappreżentanti ta' l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat aċċess għall-post tiegħu f'kull hin;
- (e) jippermetti lill-persuna kkwalfikata msemmija fl-Artikolu 52 li ttwettaq id-dmirijiet tagħha, partikolarment billi jpoġġi għad-dispożizzjoni ta' dik il-persuna l-faċilitajiet kollha meħtieġa;
- (f) jikkonforma mal-prinċipji u linji ta' gwida ta' prattika tajba tal-manifattura ta' prodotti mediċinali preskritti fil-ligi tal-Komunità;
- (g) iżomm reġistrazzjonijiet dettaljati ta' kull prodott mediċinali veterinarju li jissupplixxi, inklużi kampjuni, skond il-ligijiet tal-pajjiżi destinatari. L-informazzjoni li ġejja għandha għall-anqas tkun reġistrata għal kull transazzjoni, issirx għal xi hlas jew le:

— data,

— isem tal-prodott mediċinali veterinarju,



- kwantità fornuta,
- isem u indirizz ta' dak li jirċievi,
- numru tal-lott.

Dawn ir-registrazzjonijiet għandhom ikunu disponibbli għall-ispezzjoni mill-awtoritajiet kompetenti għal perjodu ta' mill-inqas tliet snin.

#### Artikolu 51

Il-prinċipji u linji ta' gwida tal-prattika tajba tal-manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji msemmija fl-Artikolu 50(f) għandhom ikunu adottati fil-forma ta' Direttiva indirizzata lill-Istati Membri skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 89(2).

Linji dettaljati ta' gwida għandhom ikunu ppubblikati mill-Kummissjoni u riveduti kif jixraq biex jinghata kont tal-progress xjentifiku u tekniku.

#### Artikolu 52

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li d-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-produzzjoni għandu għad-dispożizzjoni tiegħu b'mod permanenti u kontinwu is-servizzi ta' mill-anqas persuna waħda kkwifikata li tissodisfa l-kondizzjonijiet stabbiliti fl-Artikolu 53 u li tkun partikolarment responsabbli biex twettaq id-dmirijiet speċifikati fl-Artikolu 55.

2. Jekk hu personalment jissodisfa l-kondizzjonijiet stabbiliti fl-Artikolu 53, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni jista' jassumi hu stess ir-responsabbiltà msemmija fil-paragrafu 1.

#### Artikolu 53

1. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-persuna kkwifikata msemmija fl-Artikolu 52 tissodisfa l-kondizzjonijiet minimi ta' kwalifikazzjoni preskritti f'paragrafi 2 u 3.

2. Il-persuna kkwifikata għandu jkollha diploma, ċertifikat jew evidenza ohra ta' kwalifiki formali mogħtija wara li jitlestha kors ta' studju universitarju, jew xi kors magħruf bhala ekwivalenti mill-Istat Membru kkonċernat, li jinfirx fuq perjodu ta' mill-anqas erba' snin ta' studji teoretici u prattici f'waħda mid-dixxiplini li ġejjin: farmaċija, mediċina, xjenza veterinarja, kimika, kimika u teknoloġija farmaċewtika, bijoloġija.

Madankollu, l-inqas tul ta' kors universitarju jista' jkun ta' tliet snin u nofs meta l-kors huwa segwit minn perjodu ta' taħriġ teoretiku u prattiku ta' mill-anqas sena u li jinkludi perjodu ta' taħriġ ta' mill-anqas sitt xhur fi spiżerija miftuħa għall-pubbliku, korroborat b'eżami ta' livell universitarju.

Meta żewġ korsijiet universitarji jew xi ekwivalenti jikko-eżistu fi Stat Membru u meta wiehed minn dawn jinfirx fuq erba' snin u l-iehor fuq tliet snin, id-diploma, ċertifikat jew evidenza ohra ta' kwalifiki formali mogħtija mat-tkomplija tal-kors universitarju

tat-tliet snin jew xi ekwivalenti rikonoxxut għandu jitqies li jissodisfa l-kondizzjoni tat-tul ta' żmien imsemmija fl-ewwel subparagrafu sa fejn diplomi, ċertifikati jew evidenza ohra ta' kwalifiki formali mogħtija meta jitlestew iż-żewġ korsijiet huma rikonoxxuti bhala ekwivalenti mill-Istat in kwistjoni.

Il-kors għandu jinkludi tagħlim teoretiku u prattiku relatat ta' l-anqas ma' dawn is-suġġetti bażiċi:

- fiżika sperimentali,
- kimika ġenerali u inorganika,
- kimika organika,
- kimika analitika,
- kimika farmaċewtika, inkluż analiżi ta' prodotti mediċinali,
- bijokimika ġenerali u applikata (medika),
- fiżjoloġija,
- mikrobijoloġija,
- farmakoloġija,
- teknoloġija farmaċewtika,
- tossikoloġija,
- farmakonjożi (studju tal-komposizzjoni u l-effetti tal-prinċipji attivi ta' sustanzi naturali ta' oriġini veġetali jew mill-animali).

Tagħlim f'dawn is-suġġetti għandu jkun bilancjat b'mod illi jippermetti lill-persuna kkonċernata li tissodisfa l-obbligi speċifikati fl-Artikolu 55.

Sa fejn xi diplomi, ċertifikati jew evidenza ohra ta' kwalifikazzjonijiet formali msemmija f'dan il-paragrafu ma jissodisfawx il-kriterji preskritti hawn fuq, l-awtorità kompetenti fl-Istat Membru għandha tiżgura li l-persuna kkonċernata tipproduċi evidenza li hi, fis-suġġetti involuti, għandha t-tagħrif meħtieġ għall-manifattura u l-kontroll ta' prodotti mediċinali veterinarji.

3. Il-persuna kkwifikata għandha tkun kisbet esperjenza prattika fuq medda ta' mill-anqas sentejn, f'impriza jew aktar li huma manufatturi awtorizzati, fl-attivitatijiet ta' analiżi kwalitattiva ta' prodotti mediċinali, ta' analiżi kwantitattiva ta' sustanzi attivi u ta' l-ittestjar u ċekkjar meħtieġ biex tiżgura l-kwalità ta' prodotti mediċinali veterinarji.

It-tul ta' żmien ta' esperjenza prattika jista' jitnaqqas b'sena meta kors universitarju idum mill-anqas hames snin u b'sena u nofs meta il-kors idum mill-anqas sitt snin.

#### Artikolu 54

1. Persuna li tinvolvi ruhha, fi Stat Membru, fl-attivitatijiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 52 fid-data li fiha d-Direttiva

81/851/KEE saret applikabbli, minghajr ma tissodisfa d-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 53 għandha tkun eliġibbli biex tkompli twettaq dawk l-attivitajiet fl-Istat ikkonċernat.

2. Id-detentur ta' diploma, ċertifikat jew ta' xi evidenza oħra ta' kwalifiki formali mogħtija meta jitlestha kors universitarju - jew kors rikonoxxut bħala ekwivalenti mill-Istat Membru ikkonċernat - f'dixxiplina xjentifika li tippermettilu li jinvolvi ruħu fl-attivitajiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 52 skond il-liġijiet ta' dak l-Istat jista' - jekk ikun beda il-kors tiegħu qabel id-9 ta' Ottubru 1981 - ikun ikkunsidrat bħala ikkwalifikat biex iwettaq f'dak l-Istat id-dmirijiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 52, sakemm qabel kien jaħdem fl-attivitajiet li ġejjin mill-anqas għal sentejn qabel id-9 ta' Ottubru 1991 f'impriza jew aktar b'awtorizzazzjoni ta' manifattura; sorveljanza tal-produzzjoni u/jew ta' l-analiżi kwalitattiva u kwantitattiva ta' sustanzi attivi, u l-ittestjar u l-iċċekkjar meħtieġ taħt l-awtorità direttiva ta' persuna kif imsemmi fl-Artikolu 52 biex tiżgura l-kwalità ta' prodotti mediċinali veterinarji.

Jekk il-persuna ikkonċernata tkun kisbet l-esperjenza Prattika msemmija fl-ewwel subparagrafu qabel id-9 ta' Ottubru 1971, sena aktar ta' esperjenza Prattika skond il-kondizzjonijiet imsemmija fl-ewwel subparagrafu għandha tkun kompletata minnu immedjatament qabel ma jinvolvi ruħu fattivitajiet bħal dawn.

#### Artikolu 55

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha biex jiżguraw li l-persuna kkwalifikata msemmija fl-Artikolu 52 hi responsabbli, bla hsara għar-relazzjoni tagħha mad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-manifattura, fil-kuntest tal-proċeduri msemmija fl-Artikolu 56, biex tiżgura li:

- (a) fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji manifatturati fl-Istati Membri kkonċernati, kull lott ta' prodotti mediċinali veterinarji ikun ġie manifatturat u ċċekkjat skond il-liġijiet fis-seħh f'dak l-Istat Membru u skond il-htigijiet ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;
- (b) fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji ġejjin minn pajjiżi terzi, kull lott ta' produzzjoni jkun għadda fl-Istat Membru li jkun qed jimporta minn analiżi kwalitattiva shiha, minn analiżi kwantitattiva ta' mill-anqas is-sustanzi attivi kollha u mit-testijiet u l-kontrolli l-oħra kollha meħtieġa biex jiżguraw il-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji skond il-htigijiet ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Lottijiet ta' prodotti mediċinali veterinarji li għaddew minn kontrolli bħal dawn fi Stat Membru għandhom ikunu eżentati mill-kontrolli t'hawn fuq jekk jitqegħdu fis-suq ta' Stat Membru ieħor, u jkun hemm magħhom ir-rapporti ta' kontroll iffirmati mill-persuna kkwalifikata.

2. Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji importati minn pajjiżi terzi, meta ikunu saru arrangamenti approprijati mill-Komunità mal-pajjiż li jesporta biex ikun żgurat li l-manifattur tal-prodott mediċinali veterinarju japplika *standards* ta' Prattika tajba ta'

produzzjoni għall-anqas ekwivalenti għall dawk preskritti mill-Komunità u biex ikun żgurat li l-kontrolli msemmija f'punt (b) ta' l-ewwel subparagrafu ta' paragrafu 1 ġew imwettqa fil-pajjiż esportatur, il-persuna kkwalifikata tista tkun meħlusa mir-responsabbiltà li tagħmel dawn il-kontrolli.

3. Fil-każijiet kollha, u b'mod partikolari meta l-prodotti mediċinali veterinarji haġġu għal bejgħ, il-persuna kkwalifikata għandha tiċċertifika, f'reġistru jew dokument ekwivalenti maħsub għal dan l-iskop, li kull lott ta' produzzjoni jissodisfa d-dispożizzjonijiet ta' dan l-Artikolu; ir-reġistru jew dokument ekwivalenti msemmi għandu jinżamm aġġornat waqt li jkun għaddejjin xi operazzjonijiet u għandu jibqa' għad-dispożizzjoni tar-rappreżentanti ta' l-awtorità kompetenti għall-perjodu speċifikat fid-dispożizzjonijiet ta' l-Istat Membru kkonċernat u, jkun xi jkun, mill-anqas għal hames snin.

#### Artikolu 56

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-obbligi ta' persuni kkwalifikati msemmija fl-Artikolu 52 huma mharsa, jew b'miżuri amministrattivi approprijati jew billi dawn il-persuni ikunu sugġetti għal xi kodici ta' kondotta professjonali.

L-Istati Membri jistgħu jiddisponu għas-sospensjoni temporanja ta' dik il-persuna malli jinbdew proċedimenti amministrattivi jew dixxiplinarji kontriha minhabba li tkun naqset milli tissodisfa l-obbligi tagħha.

#### Artikolu 57

Id-dispożizzjonijiet ta' dan it-Titolu japplikaw għal prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi.

#### TITOLU V

#### IT-TIKKETTJAR U L-KARTA TA' ĠEWWA L-PAKKETT

#### Artikolu 58

1. L-informazzjoni li ġejja, li għandha tikkonforma mad-dettalji u d-dokumenti provduti skond l-Artikoli 12 u 13(1) u tkun approvata mill-awtoritajiet kompetenti, għandha tidher b'karattri li jinqraw fuq kontenituri u imballaġġ ta' barra ta' prodotti mediċinali:

- (a) Isem tal-prodott mediċinali veterinarju, li jista' jkun isem tad-ditta jew isem mhux speċjalizzat flimkien ma' *trademark* jew l-isem tal-manifattur, jew isem jew formola xjentifika, bi *trademark* jew minghajrha, jew l-isem tal-manifattur.

Meta l-isem speċjali ta' prodott mediċinali li jkun fih sustanza attiva waħda biss huwa l-isem mogħti lill-prodott, dan l-isem għandu ikollu miegħu b'karattri li jinqraw l-isem mhux speċjalizzat internazzjonali rrikkmandat mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Saħha, meta dan l-isem jeżisti jew, meta dan l-isem ma jeżistix, bl-isem mhux speċjalizzat tas-soltu;

- (b) Dikjarazzjoni tas-sustanzi attivi espressi kwalitattivament u kwantitattivament għal kull unità jew skond il-forma ta' somministrazzjoni għal xi volum jew użin partikolari, bl-użu ta' l-ismijiet mhux speċjalizzati internazzjonali rrimkmandati mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Sahha, meta dawn l-ismijiet jeżistu jew, meta dawn l-ismijiet ma jeżistux, bl-użu ta' l-ismijiet mhux speċjalizzati tas-soltu;
- (c) In-numru tal-lott tal-manifattur;
- (d) In-numru ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;
- (e) Isem jew l-isem tad-ditta u l-indirizz permanenti jew post reġistrat tan-negozju tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u tal-manifattur, jekk differenti;
- (f) L-ispeċi ta' animal li għalih il-prodott mediċinali veterinarju huwa maħsub; il-metodu u r-rotta tas-somministrazzjoni;
- (g) Il-perjodu ta' l-irtirar, anke jekk xejn, fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji somministrati lill-annimali li jipproduċu l-laħam;
- (h) Id-data ta' l-iskadenza, fi kliem sempliċi;
- (i) Prekawzjonijiet speċjali dwar hażna, jekk ikun hemm;
- (j) Prekawzjonijiet speċjali dwar rimi ta' prodotti mediċinali mhux użati jew dwar materjal għar-rimi minn prodotti mediċinali, jekk ikun hemm;
- (k) Dettalji li jkun meħtieġ jiġu indikati skond l-Artikolu 26(1), jekk ikun hemm;
- (l) il-kliem "Għat-trattament ta' annimali biss".

2. Il-forma farmaċewtika u l-kontenut bl-użin, volum jew numru ta' unitajiet ta' doża għandhom jintwerew biss fuq l-imballaġġ ta' barra.

3. Id-dispożizzjonijiet ta' Parti 1, A ta' l-Anness I, sa fejn jikkonċernaw il-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-prodotti mediċinali veterinarji dwar sustanzi attivi, għandhom japplikaw għad-dettalji previsti fil-paragrafu 1(b).

4. Id-dettalji msemmija f'paragrafi 1(f) sa (l) għandhom jidhru fuq l-imballaġġ ta' barra u fuq il-kontenitur tal-prodotti mediċinali veterinarji bil-lingwa jew lingwi tal-pajjiż li fih tqegħdu fis-suq.

#### Artikolu 59

1. Dwar l-ampolli, id-dettalji elenkati fl-ewwel paragrafu ta' l-Artikolu 58(1) għandhom jidhru fuq l-imballaġġ ta' barra. Fuq il-kontenituri, madankollu, id-dettalji li ġejjin biss għandhom ikunu meħtieġa:

- isem tal-prodott veterinarju mediċinali,
- kwantità tas-sustanzi attivi,
- metodu ta' somministrazzjoni,
- numru tal-lott tal-manifattur,
- data ta' l-iskadenza,
- il-kliem "Għat-trattament ta' l-annimali biss".

2. Dwar kontenituri żgħar ta' doża waħda, barra minn ampolli, li fuqhom m'huwiex possibbli li jingħataw id-dettalji msemmija fil-paragrafu 1, il-htigijiet ta' l-Artikolu 58(1), (2) u (3), għandhom jgħoddu biss għall-pakkett ta' barra.

3. Id-dettalji msemmija fit-tielet u fis-sitt inċiżi tal-paragrafu 1 għandhom jidhru fuq il-pakkett ta' barra u fuq il-kontenitur tal-prodott mediċinali bil-lingwa jew lingwi tal-pajjiż li fih tqegħdu fis-suq.

#### Artikolu 60

Meta m'hemmx pakkett ta' barra, id-dettalji kollha li għandhom jidhru fuq dak il-pakkett skond l-Artikoli 58 u 59 għandhom jidhru fuq il-kontenitur.

#### Artikolu 61

1. L-inkluzjoni ta' karta fil-pakkett fl-imballaġġ ta' prodotti mediċinali veterinarji għandha tkun obligatorja sakemm l-informazzjoni kollha mitluba minn dan l-Artikolu ma tkunx tidher fuq il-kontenitur u l-imballaġġ ta' barra. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li l-karta ta' ġewwa tkun tirrelata biss għall-prodott mediċinali veterinarju li tkun qegħda fih. Il-karta ta' ġewwa għandha tkun bil-lingwa jew lingwi uffiċjali ta' l-Istat Membru fejn il-prodott mediċinali jkun tqiegħed fis-suq.

2. Il-karta fil-pakkett għandu jkun fiha mill-anqas l-informazzjoni li ġejja, li għandha tikkonforma mad-dettalji u d-dokumenti previsti skond l-Artikoli 12 u 13(1) u tkun approvata mill-awtoritajiet kompetenti:

- (a) l-isem jew l-isem tad-ditta u l-indirizz permanenti jew post reġistrat tan-negozju tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u tal-manifattur, jekk differenti;
- (b) l-isem tal-prodott mediċinali veterinarju u dikjarazzjoni tas-sustanzi attivi tiegħu espressi kwalitattivament u kwantitattivament;

L-ismijiet mhux speċjalizzati internazzjonali irrakkmandati mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Sahha għandhom jintużaw meta jeżistu;

- (c) l-indikazzjonijiet terapewtiċi;
- (d) indikazzjonijiet kontra u reazzjonijiet hżiena sa fejn dawn id-dettalji huma meħtieġa għall-użu ta' prodott mediċinali veterinarju;

- (e) l-ispeċi ta' animal li ghalih il-prodott mediċinali veterinarju hu maħsub, id-dożagġ għal kull speċi, il-metodu ta' somministrazzjoni u tagħrif dwar is-somministrazzjoni korretta, jekk ikun hemm bżonn;
- (f) il-perjodu ta' irtirar, anke jekk dan ikun xejn, fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji amministrati lill-annimali li jip-produċu l-ikel;
- (g) prekawzjonijiet speċjali dwar hażna, jekk ikun hemm;
- (h) dettalji meħtieġa li jkunu indikati skond l-Artikolu 26(1), jekk ikun hemm;
- (i) prekawzjonijiet speċjali dwar ir-rimi ta' prodotti mediċinali jew residwi minn prodotti mediċinali, jekk ikun hemm.

3. id-dettalji msemmija fil-paragrafu 2 għandhom jidhru fil-lingwa jew lingwi tal-pajjiż li fih il-prodott ikun tqiegħed fis-suq. L-informazzjoni l-oħra għandha tkun isseparata biċ-ċar minn dawn dettalji.

#### Artikolu 62

Meta id-dispożizzjonijiet ta' dan it-Titolu mhumiex osservati u avviz uffiċjali lill-persuna kkonċernata ma kellux effett, l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri jistgħu jissospendu jew jirtiraw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

#### Artikolu 63

Il-htigijiet ta' l-Istati Membri dwar il-kondizzjonijiet li jirrigwardaw provvista lill-pubbliku, l-immarkar ta' prezzijiet fuq prodotti mediċinali għall-użu veterinarju u drittijiet proprjetarji industrijali m'għandhomx ikunu effettwati mid-dispożizzjonijiet ta'dan it-Titolu.

#### Artikolu 64

1. Bla hsara għall-paragrafu 2, prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi għandhom ikunu ittikkettjati skond id-dispożizzjonijiet ta' dan it-titolu u identifikati bl-inkluzjoni fuq it-tikketti tagħhom, f'forma li tinqara biċ-ċar, tal-kliem "prodott mediċinali omeopatiċu għal użu veterinarju".

2. Barra milli jissemew b'mod ċar il-kliem "prodott mediċinali veterinarju omeopatiċu mingħajr indikazzjonijiet terapewtiċi approvati", l-ittikkettjar u, meta approprjat, il-karta ta' gol-pakkett tal-prodott mediċinali veterinarju omeopatiċu imsemmi fl-Artikolu 17(1) għandu jkun fihom l-informazzjoni li ġejja:

- l-isem xjentifiku tal-ħażna jew hażniet segwit bil-grad ta' tahlit, bl-użu tas-simboli tal-farmakopea użati skond il-punt 8 ta' l-Artikolu 1,
- l-isem u l-indirizz tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u, meta approprjat, tal-manifattur,

- metodu ta' somministrazzjoni u, jekk meħtieġ, ir-rotta,
- data ta' l-iskadenza, f'termini ċari (xahar, sena),
- forma farmaċewtika,
- kontenut tal-preżentazzjoni għall-bejgħ
- prekawzjonijiet speċjali dwar hażna, jekk ikun hemm,
- speċi fil-mira,
- twissija speċjali jekk meħtieġ għall-prodott mediċinali,
- numru tal-lott tal-manifattur,
- numru tar-reġistrazzjoni.

#### TITOLU VI

#### PUSSESS, DISTRIBUZZJONI BL-INGROSSA U RIMI TA' PRODOTTI VETERINARJI MEDIĊINALI

#### Artikolu 65

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li d-distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti veterinarji mediċinali tkun sugġetta għall-pussess ta' awtorizzazzjoni u jiżguraw li ż-żmien meħud biex tinħareġ din l-awtorizzazzjoni ma jaqbiżx id-90 jum mid-data li fiha l-awtorità kompetenti tkun irċeviet l-applikazzjoni.

L-Istati Membri jistgħu jeskludu l-provisti ta' kwantitajiet żgħar ta' prodotti mediċinali minn bejjieġh bl-innut għal iehor mill-intenzjoni tad-definizzjoni ta' distribuzzjoni bl-ingrossa.

2. Biex jikseb l-awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni, l-applikant għandu ikollu għad-dispożizzjoni tiegħu persunal teknikament kompetenti u post addattat u suffiċjenti konformi mal-htigijiet preskritti fl-Istat Membru kkonċernat fejn għandha x'taqsam il-ħażna u manigġjar ta' prodotti mediċinali veterinarji.

3. Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni għandu jkun meħtieġ iżomm reġistrazzjonijiet dettaljati. L-informazzjoni minima li ġejja għandu tkun irreġistrata dwar transazzjonijiet ta' dhul jew ta' hrug:

- (a) data;
- (b) identità preċiża tal-prodott mediċinali veterinarju;
- (ċ) numru tal-lott tal-manifattur, data ta' l-iskadenza;
- (d) kwantità rċevuta jew fornuta;
- (e) isem jew indirizz tal-fornitur jew ta' min jirċievi.

Mill-anqas darba fis-sena għandha ssir verifika dettaljata biex jit-qabblu l-provisti mediċinali li jkunu daħlu u harġu ma' provvisti li jkunu maħzunin dak il-hin, u tkun irreġistrata kull discrepanza.

Dawn ir-registrazzjonijiet għandhom ikunu disponibbli għal spezzjoni mill-awtoritajiet kompetenti għal perjodu ta' mill-anqas tliet snin.

4. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li bejjiegħa bl-ingrossa jissupplixxu prodotti veterinarji mediċinali lil persuni li huma liċenzjati biss biex iwettqu xogħol bl-imnut skond l-Artikolu 66, jew lil persuni oħra li jistgħu legalment jirċievu prodotti veterinarji mediċinali minn bejjiegħa bl-ingrossa.

#### Artikolu 66

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li l-provvista bl-imnut ta' prodotti mediċinali veterinarji issir biss minn persuni li għandhom permess jagħmlu operazzjonijiet bħal dawn bill-leġislażzjoni ta' l-Istat Membru kkonċernat.

2. Kull persuna li tingħata l-permess skond il-paragrafu 1 biex tbiegħ prodotti mediċinali veterinarji għandha tkun mitluba li żżomm registrazzjonijiet dettaljati. L-informazzjoni li ġejja għandha tkun irregistrata għal kull transazzjoni ta' dhul jew ta' hruġ:

- (a) data;
- (b) identità preċiża tal-prodott mediċinali veterinarju;
- (c) numru tal-lott tal-manifattur;
- (d) kwantità riċevuta jew fornuta;
- (e) isem u indirizz tal-fornitur jew ta' min qed jirċievu;
- (f) meta relevanti, l-isem u l-indirizz tal-veterinarju li jkun ippreskriva u kopja tar-riċetta.

Mill-anqas darba fis-sena għandha ssir verifika dettaljata, u prodotti mediċinali veterinarji li dahlu jew li harġu għandhom ikunu mqabbla ma' prodotti li jkun maħżunin dak il-hin, u kull diskrepanza għandha tkun irregistrata.

Dawn ir-registrazzjonijiet għandhom ikunu disponibbli għall-awtoritajiet kompetenti għal perjodu ta' tliet snin.

3. L-Istati Membri jistgħu jillimitaw in-numru ta' rekwiżiti għad-dokumentazzjoni dettaljata msemmija fil-paragrafu 2. Madankollu, dawn ir-rekwiżiti għandhom ikunu dejjem applikati fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji li jkunu maħsuba għas-somministrazzjoni lill-annimali li jipproduċu l-ikel u li huma disponibbli biss fuq preskrizzjoni veterinarja jew li għalihom għandu jithares perjodu ta' irtirar.

4. Mhux aktar tard mill-1 ta' Jannar 1992, l-Istati Membri għandhom jikkomunikaw lill-Kummissjoni lista tal-prodotti mediċinali veterinarji li huma disponibbli mingħajr preskrizzjoni.

Wara li tkun hadet nota tal-komunikazzjoni mill-Istati Membri, il-Kummissjoni għandha teżamina jekk għandhomx ikunu proposti miżuri xierqa biex issir lista fil-Komunità ta' dawn il-prodotti mediċinali.

#### Artikolu 67

Bla hsara għar-regoli Komunitarji jew nazzjonali aktar stretti li jirrigwardaw prodotti mediċinali veterinarji u biex tkun imħarsa s-saħħa tal-bniedem u ta' l-annimali, preskrizzjoni għandha tkun meħtieġa biex il-pubbliku jkun jista' jingħata prodotti mediċinali veterinarji;

- (a) dawk il-prodotti suġġetti għal restrizzjonijiet uffiċjali waqt il-fornitura jew l-użu, bħal:
  - restrizzjonijiet li jirriżultaw mill-implimentazzjoni rilevanti tal-konvenzjonijiet tan-Nazzjonijiet Uniti dwar sustanzi narkotiċi u psikotropiċi,
  - ir-restrizzjonijiet dwar l-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji li jirriżultaw mill-liġi tal-Komunità;
- (b) dawk il-prodotti li għalihom għandhom jittiehdu prekawzzjonijiet speċjali mill-veterinarju biex ikun evitat kull riskju bla bżonn:
  - l-ispeċi fil-mira,
  - il-persuna li tissomministra il-prodotti lill-annimal,
  - il-konsumatur ta' l-oġġetti ta' l-ikel miksuba mill-annimal trattat,
  - l-ambjent;
- (c) dawk il-prodotti maħsuba għal trattamenti jew proċessi patoloġiċi li jeħtieġu dijanjozi preċiża minn qabel jew li l-użu tagħhom jista' jikkawża effetti li jimpedixxu jew ifixklu dijanjozi sussegwenti jew miżuri terapewtiċi;
- (d) formoli maġistrali maħsuba għall-annimali.

Barra minn hekk, preskrizzjoni għandha tkun mitluba għal prodotti veterinarji ġodda li jkun fihom sustanza attiva li tkun giet awtorizzata għall-użu fi prodott mediċinali veterinarju għal anqas minn hames snin hliet jekk, wara li jkunu kkunsidraw l-informazzjoni u d-dettalji mogħtija mill-applikant, jew l-esperjenza miksuba fl-użu prattiku ta' prodotti mediċinali veterinarji, l-awtoritajiet kompetenti ikunu sodisfatti li l-ebda wiehed mill-kriterji msemmija f'(a) sa (d) ta' l-ewwel paragrafu ma japplika.

#### Artikolu 68

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha meħtieġa biex jiżguraw li persuni awtorizzati mill-liġijiet nazzjonali tagħhom biss ikollhom jew jikkontrollaw prodotti mediċinali veterinarji jew sustanzi li jistgħu jintużaw bħala prodotti veterinarji mediċinali li għandhom proprjetajiet anaboliċi, anti-infettivi, anti-parassitiċi, anti-infjammatorji, ormonali jew psikotropiċi.

2. L-Istati Membri għandhom iżommu regjistru tal-manifatturi u negozjanti li għandhom il-permess li jkollhom fil-pussess tagħhom sustanzi attivi li jistgħu jintużaw fil-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji li jkollhom il-proprjetajiet imsemmija

fil-paragrafu 1. Dawn il-persuni għandhom iżommu reġistrazzjonijiet dettaljati ta' kull negozji f'sustanzi li jistgħu jintużaw fil-produttazzjoni ta' prodotti veterinarji mediċinali u jzommu dawk ir-reġistrazzjonijiet għall-ispezzjoni ta' l-awtoritajiet kompetenti għal perjodu ta' mill-anqas tliet snin.

3. Kull emendi li għandhom isiru għal-lista tas-sustanzi msemija fil-paragrafu 1 għandhom ikunu adottati skond il-proċedura msemija fl-Artikolu 89(2).

#### Artikolu 69

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li s-sidien jew dawk li jzommu annimali li jipproduċu l-ikel jistgħu jipprovdu evidenza dwar ix-xiri, pussess u amministrazzjoni tal-prodotti mediċinali veterinarji li fihom is-sustanzi preskritti fl-Artikolu 68; L-Istati Membri jistgħu jestendu dan l-obbligu għal prodotti mediċinali veterinarji oħra.

B'mod partikolari, Stati Membri jistgħu jeħtieġu li tinzamm reġistrazzjoni li turi mill-anqas l-informazzjoni li ġejja:

- (a) data;
- (b) l-isem tal-prodott mediċinali veterinarju;
- (ċ) kwantità;
- (d) l-isem u l-indirizz ta' dak li jissupplixxi l-prodott mediċinali;
- (e) identifikazzjoni ta' l-annimali trattati.

#### Artikolu 70

Minkejja l-Artikoli 9 u 67, L-Istati Membri għandhom jiżguraw li veterinarji li jipprovdu servizzi fi Stat Membru ieħor jistgħu jiehdu magħhom u jamministraw lill-annimali kwantitajiet żgħar ta' prodotti mediċinali veterinarji diġà lesti li ma jeċċedux il-htigijiet tal-ġurnata barra minn prodotti veterinarji mediċinali immunoloġiċi li mhumiex awtorizzati għal użu fl-Istat Membru li fihom is-servizzi huma provduti (minn hawn 'il quddiem: Stat Membru li jospita), sakemm il-kondizzjonijiet li ġejjin ikunu mharsa:

- (a) l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid ta' prodott fis-suq prevista fl-Artikoli 5, 7 u 8 tkun inharġet mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru fejn il-veterinarju huwa stabbilit;
- (b) il-prodotti mediċinali veterinarji jingarru mill-veterinarju fl-imballaġġ originali tal-manifattur;
- (ċ) il-prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għal somministrazzjoni lill-annimali li jipproduċu l-laħam għandhom l-istess komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva f'termini ta' sustanzi attivi bħall-prodotti mediċinali awtorizzati skond l-Artikoli 5, 7 u 8 fl-Istat Membru li jkun qed jospita;
- (d) il-veterinarju li jipprovdi servizzi fi Stat Membru ieħor għandu jiffamiljarizza ruħu mal-prattiċi tajba veterinarji applikati f'dak l-Istat Membru u jiżgura li l-perjodu ta' irtirar speċifikat fuq

it-tikketta tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat jithares, hlief jekk ikun raġonevolment mistenni li jkun jaf li perjodu ta' irtirar itwal għandu jkun speċifikat biex ikun hemm konformità ma' dawn il-prattiċi tajba veterinarji;

- (e) il-veterinarju m'għandux jipprovdi kull prodott mediċinali veterinarju lis-sid jew lil dak li għandu annimali trattati fl-Istat Membru li jkun qed jospita hlief jekk dan huwa permissibbli fuq il-bażi tar-regoli ta' l-Istat Membru li jkun qed jospita; f'dan il-każ hu għandu, madankollu, jissupplixxi biss skond l-annimali fil-kura tiegħu u l-kwantitajiet minimi biss ta' prodotti mediċinali veterinarji meħtieġa għat-tkomplija tat-trattament ta' l-annimali kkonċernati f'dik l-okkażjoni;
- (f) il-veterinarju għandu jkun meħtieġ li jzomm reġistrazzjonijiet dettaljati ta' l-annimali ttrattati, id-dijanjożi, il-prodotti mediċinali veterinarji amministrati, id-dożagġ amministrati, it-tul tat-trattament u l-perjodu ta' irtirar applikat. Dawn ir-reġistrazzjonijiet għandhom ikunu disponibbli għal spezzjoni mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru li jkun qed jospita għall-perjodu ta' mill-anqas tliet snin;
- (g) il-kwalitajiet generali u l-kwantità ta' prodotti mediċinali veterinarji li jingarru mill-veterinarju m'għandhomx jaqbzu dak li generalment ikun meħtieġ għall-bżonnijiet tal-ġurnata skond prattika tajba veterinarja.

#### Artikolu 71

1. Fin-nuqqas ta' leġislazzjoni speċifika tal-Komunità dwar l-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi għall-qrda jew il-kontroll ta' mard ta' l-annimali, Stat Membru jista', skond il-leġislazzjoni nazzjonali tiegħu, jipprojbixxi l-manifattura, importazzjoni, pussess, bejgħ, forniture u/jew użu ta' prodotti veterinarji mediċinali immunoloġiċi fuq it-territorju tiegħu kollu jew parti minnu jekk ikun stabbilit li:

- (a) is-somministrazzjoni tal-prodott lill-annimali tfixx l-implimentazzjoni ta' programm nazzjonali dwar dijanjożi, kontroll jew qrda ta' mard ta' l-annimali, jew tikkawża diffikultajiet fiċ-ċertifikazzjoni dwar l-assenza ta' kontaminazzjoni f'annimali haġjin jew f'oġġetti ta' l-ikel jew prodotti oħra miksuba minn annimali ttrattati;
- (b) il-marda li għaliha l-prodott huwa maħsub li johlq immunità hija fil-biċċa l-kbira assenti mit-territorju in kwistjoni.

2. L-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri għandhom jinfurmaw lill-Kummissjoni kull darba li d-dispożizzjonijiet tal-paragrafu 1 huma applikati.

#### TITOLU VII

#### FARMAKOVIĠILANZA

#### Artikolu 72

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha xierqa biex jinkoraġġixxu r-rapportagġ lill-awtoritajiet kompetenti ta' reazzjonijiet suspettati hżiena għal prodotti mediċinali veterinarji.

2. L-Istati Membri jistgħu jimponu htigijiet speċifiċi fuq dawk li jipprattikaw bhala veterinarji u professjonisti oħra tas-saħħa dwar ir-rapportagġ ta' reazzjonijiet hżiena serji jew mhux mistennija u reazzjonijiet hżiena fil-bniedem, b'mod speċjali meta dan ir-rapportagġ ikun kondizzjoni ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing*.

#### Artikolu 73

Biex jiżguraw l-adozzjoni ta' deċiżjonijiet regolatorji approprijati li jikkonċernaw il-prodotti mediċinali veterinarji awtorizzati fi hdan il-Komunità, wara li jikkunsidraw l-informazzjoni miksuba dwar reazzjonijiet suspettati hżiena għal prodotti mediċinali veterinarji f'kondizzjonijiet ta' użu normali, l-Istati Membri għandhom jistabbilixxu sistema ta' farmakoviġilanza veterinarja. Din is-sistema għandha tintuża biex tingabar informazzjoni utli għas-sorveljanza ta' prodotti mediċinali veterinarji, b'referenza partikolari għal reazzjonijiet hżiena fl-annimali u l-bnedmin relatati ma l-użu ta' prodotti veterinarji mediċinali, u biex din l-informazzjoni tkun valutata xjentifikament.

Informazzjoni bhal din għandha tingabar mad-data disponibbli dwar il-bejgħ u l-preskrizzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji.

Din is-sistema tqis ukoll kull informazzjoni disponibbli relatata man-nuqqas ta' l-effikaċja mistennija, ta' użu mingħajr it-tikketta, ta' investigazzjonijiet dwar il-validità tal-perjodu ta' l-irtirar u dwar problemi ambjentali potenzjali, ikkaġunati mill-użu tal-prodott, interpretati skond il-linji ta' gwida tal-Kummissjoni imsemmija fl-Artikolu 77(1), li jista' jkollu impatt fuq il-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji tagħhom.

#### Artikolu 74

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jkollu għad-dispożizzjoni tiegħu b'mod permanenti u kontinwu persuna kkwalifikata kif jixraq li tkun responsabbli għall-farmakoviġilanza.

Din il-persuna kkwalifikata għandha tkun responsabbli għal li ġej:

- (a) l-istabbiliment u l-manteniment ta' sistema li tiżgura li l-informazzjoni dwar kull reazzjoni suspettata hażina li tkun irrappurtata lill-persunal tal-kumpanija, inklużi r-rappreżentanti tagħha, tkun miġbura u irrangata biex tkun aċċessibbli għall-anqas f'post wiehed fi hdan il-Komunità;
- (b) il-preparazzjoni għall-awtoritajiet kompetenti tar-rapporti msemmija fl-Artikolu 75, f'xi forma preskritta minn dawk l-awtoritajiet, skond il-gwida msemmija fl-Artikolu 77(1);
- (ċ) tiżgura li kull talba mill-awtoritajiet kompetenti għall-ghoti ta' informazzjoni addizzjonali meħtieġa għall-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji li johloq prodott mediċinali veterinarju

tkun imwiegħba kompletament u fil-pront, inkluż l-ghoti ta' informazzjoni dwar il-volum ta' bejgħ jew preskrizzjonijiet tal-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati;

- (d) l-ghoti lill-awtoritajiet kompetenti, ta' kull informazzjoni oħra relevanti għall-valutazzjoni ta' benefiċċji u riskji maħluqa minn prodotti mediċinali veterinarji, inkluża l-informazzjoni approprijata dwar studji li jirrigwardaw is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

#### Artikolu 75

1. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jkun obbligat li jzomm reġistrazzjonijiet dettaljati ta' kull reazzjoni suspettata hażina li titfaċċa jew fil-Komunità jew f'pajjiż terz.

2. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jkollu l-obbligu li jirreġistra u jirrapporta kull reazzjoni suspettata hażina u reazzjonijiet hżiena umani relatati ma' l-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji, li tagħhom jista' b'mod raġonevoli jkun mistenni li jkollu tagħrif, jew li jinġabu għall-attenzjoni tiegħu, immedjatament lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li fit-territorju tiegħu l-inċident ikun seħħ, u fl-ebda każ m'għandu jkun aktar tard minn 15-il jum kalendarju wara li tkun waslet l-informazzjoni.

3. Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jiżgura li r-reazzjonijiet suspettati hżiena serji u mhux mistennija u r-reazzjonijiet hżiena fil-bniedem, li jitfaċċaw fit-territorju ta' pajjiż terz, ikunu rrappurtati immedjatament skond il-gwida msemmija fl-Artikolu 77(1), biex ikunu disponibbli għall-Aġenzija u għall-awtoritajiet kompetenti fl-Istat(i) Membru/i fejn il-prodott mediċinali veterinarju huwa awtorizzat, u fl-ebda każ m'għandu jkun aktar tard minn 15-il jum kalendarju wara li tkun waslet l-informazzjoni.

4. Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji li ġew ikkunsidrati fl-ambitu tad-Direttiva 87/22/KEE, jew li ibbenefikaw minn proċeduri ta' rikonoxximent reċiproku taht l-Artikoli 21, 22 u 32(4) ta' din id-Direttiva u prodotti mediċinali veterinarji li għalihom kien hemm referenza għall-proċeduri taht l-Artikoli 36, 37 u 38 ta' din id-Direttiva, id-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu barra minn hekk jiżgura li kull reazzjoni suspettata hażina u reazzjoni hażina fil-bniedem, li titfaċċa fil-Komunità, tkun irrappurtata fil-forma u f'intervalli li jridu jiġu miftelma flimkien ma l-Istat Membru referenzjali jew l-awtorità kompetenti denominata minn Stat Membru referenzjali, b'mod li tkun aċċessibbli għall-Istat Membru referenzjali.

5. Sakemm ma jkunx hemm htigijiet oħra preskritti bhala kondizzjoni għall-ghoti ta' awtorizzazzjoni, ir-reġistrazzjonijiet dwar kull reazzjoni hażina għandhom jintbagħtu lill-awtoritajiet kompetenti fil-forma ta' rapport ta' aġġornament perjodiku dwar is-sigurtà, jew immedjatament fuq talba jew perjodikament kif ġej: kull sitt xhur għall-ewwel sentejn wara l-awtorizzazzjoni, kull sena għas-sentejn ta' wara, u fl-istess hin ta' l-ewwel tiġdid. Minn

hemm 'il quddiem, ir-rapport ta' aġġornament perijodiku dwar is-sigurtà għandu jintbghat kull hames snin flimkien ma' l-applikazzjoni għat-tiġdid ta' l-awtorizzazzjoni. Ir-rapport ta' aġġornament perijodiku dwar is-sigurtà għandu jinkludi valutazzjoni xjentifika tal-benefiċċji u r-riskji li jinholqu mill-prodott mediċinali veterinarju.

6. Wara l-ghoti ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing*, id-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* jista' jitlob għal emenda tal-perjodi msemmija f'dan l-Artikolu skond il-proċedura preskritta fir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 541/95 <sup>(1)</sup>, jekk japplika.

#### Artikolu 76

1. L-Aġenzija, f'kollaborazzjoni ma' l-Istati Membri u l-Kummissjoni għandha tistabbilixxi *network* ta' proċessar ta' data biex jiffacilita l-bdil ta' informazzjoni dwar il-farmakoviġilanza li jirrigwarda l-prodotti mqegħda fis-suq tal-Komunità.

2. Bl-użu tan-*network* previst fl-ewwel paragrafu, l-Istati Membri għandhom jiżguraw li rapporti dwar reazzjonijiet suspettati serji u hżiena u reazzjonijiet hżiena fil-bniedem, skond il-gwida msemmija fl-Artikolu 77(1), li jkunu twettqu fit-territorju tagħhom ikunu immedjatament disponibbli għall-Aġenzija u għall-Istati Membri l-oħra, u f'kull każ fi żmien 15-il jum kalendarju min-notifikazzjoni, l-aktar tard.

3. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li rapporti dwar reazzjonijiet suspettati hżiena u serji u reazzjonijiet hżiena fil-bniedem, li saru fit-territorju tagħhom ikunu immedjatament disponibbli għad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing*, u f'kull każ fi żmien 15-il jum kalendarju min-notifikazzjoni l-aktar tard.

#### Artikolu 77

1. Biex ikun faċilitat il-bdil ta' informazzjoni dwar il-farmakoviġilanza fi hdan il-Komunità, il-Kummissjoni, f'konsultazzjoni ma' l-Aġenzija, l-Istati Membri u l-partijiet interessati, għandha tohloq gwida dwar il-gbir, verifika u l-preżentazzjoni ta' rapporti dwar reazzjonijiet hżiena, inklużi l-htigijiet tekniċi għal bdil elettroniku ta' informazzjoni dwar il-farmakoviġilanza veterinarja skond terminoloġija internazzjonali aċċettata.

Din il-gwida għandha tkun pubblikata fil-Volum 9 tar-Regoli dwar il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea u għandha tqis ix-xogħol imwettaq fl-armonizzazzjoni internazzjonali fil-qasam tal-farmakoviġilanza.

2. Għall-interpretazzjoni tad-definizzjonijiet imsemmija fl-Artikolu 1 punti 10 sa 16 u l-prinċipji deskritti fil-qosor f'dan it-titolu, id-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* u l-awtoritajiet kompetenti għandhom jirreferu għall-gwida dettaljata msemmija fil-paragrafu 1.

(1) ĠU L 55, tal-11.3.1995, pġ. 7. Regolament kif emendat bir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1146/98 (ĠU L 159, tal-3.6.1998, pġ. 31).

#### Artikolu 78

1. Meta, b'riżultat tal-valutazzjoni ta' data dwar il-farmakoviġilanza veterinarja, Stat Membru jikkunsidra li awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandha tkun sospiża, irtirata jew varjata biex tillimita l-indikazzjonijiet jew id-disponibiltà, temenda l-pożoloġija, iżżid xi kontra-indikazzjoni jew iżżid xi miżura prekawzjonarja ġdida, għandu minnufih jinforma lill-Aġenzija, lill-Istati Membri l-oħra u lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing*.

2. F'każ ta' urġenza, l-Istat Membru kkonċernat jista' jissospendi l-awtorizzazzjoni ta' *marketing* ta' prodott mediċinali veterinarju, kemm-il darba l-Aġenzija, il-Kummissjoni u l-Istati Membri l-oħra jkunu infurmati l-aktar tard sal-ġurnata tax-xogħol ta' wara.

#### Artikolu 79

L-emendi kollha li jistgħu jkunu meħtieġa biex ikunu aġġornati d-dispożizzjonijiet ta' l-Artikoli 72 sa 78 biex jittiehed kont tal-progress xjentifiku u tekniku għandhom ikunu adottati skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 89(2).

### TITOLU VIII

#### SORVELJANZA U SANZJONIJIET

#### Artikolu 80

1. L-Awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ikkonċernat għandha tiżgura permezz ta' spezzjonijiet ripetuti li l-htigijiet legali relatati mal-prodotti mediċinali veterinarji jkunu mharsa.

Dawn l-ispezzjonijiet għandhom jitwettqu minn rappreżentanti awtorizzati ta' l-awtorità kompetenti li għandu jkollhom is-setgħa li:

- (a) jispezzjonaw stabbilimenti tal-manifattura jew tan-negozju u kull laboratorju mqabbd mid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing*, biex jagħmel testijiet ta' kontroll skond l-Artikolu 24;
- (b) jieħdu kampjuni;
- (ċ) jeżaminaw kull dokument relatat ma' l-oġġett ta' l-ispezzjoni, bla hsara għad-dispożizzjonijiet attwali fl-Istati Membri mid-9 ta' Ottubru 1981 li jagħmlu restrizzjonijiet fuq dawn is-setgħat rigward id-deskrizzjoni tal-metodu ta' produzzjoni.

2. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li l-proċessi ta' produzzjoni wżati fil-produttjoni ta' prodott mediċinali veterinarji immunoloġiċi jkunu kompletament validati u li l-konsistenza minn lott għal lott tkun żgurata.

3. L-uffiċjali li jirrappreżentaw l-awtorità kompetenti għandhom jirrapportaw wara kull spezzjoni kif imsemmi fl-ewwel paragrafu dwar jekk il-manifattur jikkonformax mal-prinċipji u l-linji ta' gwida ta' Prattika tajba tal-produttjoni msemmija fl-Artikolu 51. Il-manufattur spezzjonat għandu jkun infurmat dwar il-kontenut ta' dawn ir-rapporti.



## Artikolu 81

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li d-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* u, meta approprijat, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni tal-produzzjoni jagħtu prova dwar it-testijiet ta' kontroll li jkunu saru fuq il-prodott mediċinali veterinarju u/jew dwar il-kostitwenti u l-prodotti intermedjarji tal-process tal-produzzjoni, skond il-metodi preskritti għall-iskopijiet ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing*.

2. Għall-għanijiet li jiġi implimentat il-paragrafu 1, l-Istati Membri jistgħu jitolbu lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing* għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi biex jibgħat lill-awtoritajiet kompetenti kopji tar-rapporti kollha ta' kontroll iffirmati mill-persuna ikkwalifikata skond l-Artikolu 55.

Id-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi għandu jiżgura li numru adegwat ta' kampjuni rappreżentattivi ta' kull lott ta' prodotti mediċinali veterinarji jinżamm maħzun għall-anqas sad-data ta' l-iskadenza, u jgħaddi kampjuni immedjatament lill-awtorità kompetenti meta mitlub.

## Artikolu 82

1. Meta jhoss il-htieġa, Stat Membru jista' jitlob lid-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* ta' prodotti immunoloġiċi biex jibgħat kampjuni mill-biċċa l-kbira tal-lottijiet u/jew prodott mediċinali għal eżami minn laboratorju ta' l-Istat jew laboratorju approvat qabel ma jidhol fiċ-ċirkolazzjoni.

2. Fil-każ ta' xi lott manifatturat fi Stat Membru iehor, eżaminat mill-awtorità kompetenti ta' xi Stat Membru iehor u dikjarat li hu konformi ma' speċifikazzjonijiet nazzjonali, kontroll bħal dan jista' jsir biss wara li r-rapporti ta' kontroll tal-lott in kwistjoni jkunu ġew eżaminati, wara li l-Kummissjoni tkun infurmata, u meta d-differenza fil-kondizzjonijiet veterinarji bejn iż-żewġ Stati Membri ikkonċernati tiġġustifikah.

3. Barra meta l-Kummissjoni tkun infurmata li perjodu itwal huwa mehtieġ biex jitlestew l-analizi, l-Istati Membri għandhom jiżguraw li dan l-eżami jitlestha fi żmien 60 jum mill-wasla tal-kampjuni. Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jkun notifikat bir-riżultati ta' l-eżami fl-istess limitu ta' żmien.

4. Qabel l-1 ta' Jannar 1992, l-Istati Membri għandhom jinnotifikaw lill-Kummissjoni dwar il-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi bla ħsara għall-kontroll uffiċjali obbli gatorju qabel ma jitqegħdu fis-suq.

## Artikolu 83

1. L-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri għandhom jissospendu jew jirtiraw awtorizzazzjoni ta' *marketing* meta jkun ċar li:

- (a) il-prodott mediċinali veterinarju ġie ippruvat li hu ta' ħsara taħt il-kondizzjonijiet ta' użu dikjarati fiż-żmien ta' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni jew wara;
- (b) il-prodott mediċinali veterinarju m'għandu l-ebda effett terapewtiku fuq l-ispeċi ta' annimal li għalih it-trattament ikun maħsub;
- (c) il-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva mhix kif iddikjarata;
- (d) il-perjodu ta' irtirar irrakkomandat mhuwiex biżżejjed biex jiżgura li oġġetti ta' l-ikel miksuba mill-annimal ittrattat ma jkunx fihom residwi li jistgħu jkunu ta' periklu għal saħħet il-konsumatur;
- (e) il-prodott mediċinali veterinarju ikun offrut għal bejgħ għal użu li jkun projbit skond dispożizzjonijiet oħra tal-Komunità.

Madankollu, sakemm ikun hemm regoli tal-Komunità, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jirrifjutaw li jagħtu awtorizzazzjoni għal xi prodott mediċinali veterinarju meta azzjoni bħal din hija mehtieġa għall-harsien tas-saħħa tal-pubbliku, tal-konsumatur jew ta' l-annimal;

- (f) l-informazzjoni mogħtija fid-dokumenti ta' l-applikazzjoni skond l-Artikolu 12, 13(1) u 27 ma tkunx korretta;
- (g) it-testijiet ta' kontroll imsemmija fl-Artikolu 81(1) ma twettqux;
- (h) l-obbligu imsemmi fl-Artikolu 26(2) ma ġiex imwettaq.

2. Awtorizzazzjoni tista' tkun sospiża, jew irtirata meta jkun stabbilit li:

- (a) id-dettalji li jappoġġjaw l-applikazzjoni, kif previst fl-Artikoli 12 u 13(1), ma ġewx emendati skond l-Artikolu 27(1) u (5);
- (b) kull informazzjoni ġdida kif imsemmi fl-Artikolu 27(3) ma ġiex komunikata lill-awtoritajiet kompetenti.

## Artikolu 84

1. Bla ħsara għall-Artikolu 83, l-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha mehtieġa biex jiżguraw li provvista ta' prodott mediċinali veterinarju tkun projbita u li l-prodott mediċinali ikkonċernat ikun irtirat mis-suq:

- (a) huwa ċar li l-prodott mediċinali veterinarju huwa ta' ħsara taħt il-kondizzjonijiet ta' użu dikjarati fiż-żmien meta saret l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni jew wara, skond l-artikolu 27(5);
- (b) il-prodott mediċinali veterinarju m'għandu l-ebda effett terapewtiku fuq l-ispeċi ta' annimal li għalih il-kura tkun maħsuba;
- (c) il-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-prodott mediċinali veterinarju mhix kif iddikjarata;

(d) il-perjodu ta' irtirar irrakkomandat mhuwiex biżżejjed biex jiżgura li oġġetti ta' l-ikel miksuba mill-annimal ikkurat ma jkunx fihom residwi li jistgħu ikunu ta' periklu għal saħħet il-konsumatur;

(e) it-testijiet ta' kontroll imsemmija fl-Artikolu 81(1) ma ġewx imwettqa, jew xi htieġa jew obbligu iehor dwar l-ghoti ta' l-awtorizzazzjoni ta' produzzjoni msemmija fl-Artikolu 44(1) ma ġietx imharsa.

2. L-awtorità kompetenti tista' tillimita l-projbizzjoni fuq il-provvista u l-irtirar mis-suq għall-lottijiet tal-prodotti kkontestati biss.

#### Artikolu 85

1. L-awtorità kompetenti ta' Stat Membru għandha tissospendi jew tirtira l-awtorizzazzjoni ta' produzzjoni għal xi kategorija ta' preparazzjonijiet jew għall-preparazzjonijiet kollha jekk xi htigi-preskritti fl-Artikolu 45 ma jibqgħux jiġu mharsa.

2. L-awtorità kompetenti ta' Stat Membru tista', barra mill-miżuri previsti fl-Artikolu 84, jew tissospendi l-produzzjoni jew l-importazzjonijiet ta' prodotti mediċinali veterinarji minn pajjiżi terzi jew tissospendi jew tirtira l-awtorizzazzjoni ta' produzzjoni għal xi kategorija ta' preparazzjonijiet jew għall-preparazzjonijiet kollha fil-każ ta' nuqqas ta' konformità mad-dispożizzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-produzzjoni jew l-importazzjoni minn pajjiżi terzi.

#### Artikolu 86

Id-dispożizzjonijiet ta' dan it-Titolu għandhom jgħoddu għall-prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi.

#### Artikolu 87

L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa biex jinkoraġġixxu l-veterinarji u professjonisti oħra kkonċernati biex jirrapportaw lill-awtoritajiet kompetenti kull reazzjoni hażina ta' prodotti mediċinali veterinarji.

### TITOLU IX

#### KUMITAT PERMANENTI

#### Artikolu 88

Kull tibdil meħtieġ biex l-Anness I ikun addattat biex jittieħed kont tal-progress tekniku għandu jkun adottat skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 89(2).

#### Artikolu 89

1. Il-Kummissjoni għandha tkun megħjuna minn Kumitat Permanenti dwar Prodotti Mediċinali Veterinarji għall-Addattament għall-Progress Tekniku tad-Direttivi dwar it-Tnehhija ta' Barrieri Tekniċi għall-Kummerċ fis-Settur tal-Prodotti Mediċinali Veterinarji, (iżjed 'il quddiem imsemmi bhala "Il-Kumitat Permanenti").

2. Meta ssir referenza għal dan il-paragrafu, l-Artikoli 5 u 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandhom ikun applikabbli, b'kunsiderazzjoni għad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 8 tiegħu.

Il-perjodu previst fl-Artikolu 5(6) tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandu jkun ta' tliet xhur.

3. Il-Kumitat Permanenti għandu jadotta r-regoli ta' proċedura tiegħu.

### TITOLU X

#### DISPOŻIZZJONIJET ĠENERALI

#### Artikolu 90

L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri kollha meħtieġa biex jiżguraw li l-awtoritajiet kompetenti kkonċernati jikkomunikaw l-informazzjoni approprijata lil xulxin, b'mod speċjali fir-rigward tal-konformità mal-htigijiet adottati għal awtorizzazzjoni ta' produzzjoni, jew għal awtorizzazzjoni biex jitqegħdu prodotti fis-suq.

Fuq talba raġunata, l-Istati Membri għandhom jikkomunikaw mill-ewwel ir-rapporti msemmija fl-Artikolu 80(3) lill-awtoritajiet kompetenti ta' Stat Membru iehor. Jekk, wara li jikkunsidra r-rapporti, l-Istat Membru li jirċievi r-rapporti ikun jidhirlu li ma jistax jaċċetta l-konkluzjonijiet milhuqa mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru li fih ir-rapport ikun stabbilit, għandu jinforma lill-awtoritajiet kompetenti kkonċernati bir-raġunijiet tiegħu u jista' jitlob għal aktar informazzjoni. L-Istati Membri kkonċernati għandhom jippruvaw jilhq u ftehim. Jekk meħtieġ, fil-każ ta' differenzi serji ta' opinjoni, wieħed mill-Istati Membri kkonċernati għandu jinforma lill-Kummissjoni.

#### Artikolu 91

1. . Kull Stat Membru għandu jiehdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżgura li l-Aġenzija tkun infurmata immedjatament b'deċiżjonijiet ta' għoti ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* u b'kull deċiżjoni li tirrifjuta jew li tirtira awtorizzazzjoni ta' *marketing*, li thassar deċiżjoni biex tiġi rifjutata jew irtirata awtorizzazzjoni ta' *marketing*, li tipprojbixxi l-formitura jew l-irtirar ta' prodott mis-suq, flimkien mar-raġunijiet li fuqhom dawn id-deċiżjonijiet ikunu ibbażati.

2. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jkun obligat li jinnotifika lill-Istati Membri minnufih dwar kull azzjoni meħuda minnu biex jissospendi prodott mediċinali veterinarju jew li jirtira prodott mis-suq, flimkien mar-raġunijiet għal dik l-azzjoni jekk din taffettwa l-effikaċja ta' prodott mediċinali veterinarju jew il-harsien tas-saħħa pubblika. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li din l-informazzjoni tingieb għall-attenzjoni ta' l-Aġenzija.

3. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-informazzjoni approprijata dwar azzjonijiet meħuda skond il-paragrafi 1 u 2 li jistgħu jaffettwaw il-harsien tas-saħħa f'pajjiżi terzi tingieb

minnufih għall-attenzjoni ta' l-organizzazzjonijiet internazzjonali rilevanti, b'kopja lill-Aġenzija.

#### Artikolu 92

L-Istati Membri għandhom jikkomunikaw lil xulxin l-informazzjoni kollha meħtieġa biex jiggarantixxu l-kwalità u s-sigurtà ta' prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi manifatturati u mibjugħa fil-Komunità, u b'mod partikolari l-informazzjoni msemmija fl-Artikoli 90 u 91.

#### Artikolu 93

1. Fuq talba tal-manifattur jew l-esportatur ta' prodotti mediċinali veterinarji, jew ta' awtoritajiet ta' pajjiż terz li jimporta, Stati Membri għandhom jiċcertifikaw li dak il-manifattur ikollu f'idu l-awtorizzazzjoni tal-manifattura. Meta joħorġu ċertifikati bħal dawn, Stati Membri għandhom iħarsu l-kondizzjonijiet li ġejjin:

- (a) għandhom jikkunsidraw l-arranġamenti amministrattivi l-aktar fl-użu ta' l-Organizzazzjoni Dinja tas-Saħħa;
- (b) għal prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għall-esportazzjoni li huma diġà awtorizzati fit-territorju tagħhom, għandhom jipprovdu sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kif approvat skond l-Artikolu 25 jew, fin-nuqqas tiegħu, dokument ekwivalenti.

2. Meta l-manifattur ma jkollux f'idu awtorizzazzjoni biex iqiegħed prodott fis-suq, hu għandu jagħti lill-awtoritajiet responsabbli li jstabbilixxu ċ-ċertifikat imsemmi fl-ewwel paragrafu dikjarazzjoni li tispjega għaliex dik l-awtorizzazzjoni mhix disponibbli.

#### Artikolu 94

Kull deċiżjoni msemmija f'din id-Direttiva, mehuda mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri, tista' tittiehed biss għar-raġunijiet preskritti f'din id-Direttiva u għandha tispjega fid-dettall ir-raġunijiet li fuqhom hija bbażata.

Dik id-deċiżjoni għandha tkun notifikata lil parti ikkonċernata li għandha fl-istess hin tkun infurmata bir-rimedji disponibbli għaliha skond il-leġislazzjoni attwali u ż-żmien mogħti biex jinstabu rimedji.

Awtorizzazzjonijiet ta' *marketing* u revokazzjonijiet ta' dawk l-awtorizzazzjonijiet għandhom ikunu ppubblikati minn kull Stat Membru fil-gazzetta uffiċjali tiegħu.

#### Artikolu 95

L-Istati Membri m'għandhomx iħallu li oġġetti ta' l-ikel għall-konsum uman jittiehdu minn annimali wżati fit-testijiet sakemm limiti massimi dwar residwi ma jkunux ġew stabbiliti mill-Komunità skond id-dispożizzjonijiet tar-Regolament (KEE) Nru 2377/90 u perjodu xieraq ta' irtirar ikun ġie stabbilit biex jiżgura li dan il-limitu massimu ma jinqabizx fl-oġġetti ta' l-ikel.

#### TITOLU XI

#### MIŻURI FINALI

#### Artikolu 96

Id-Direttivi 81/851/KEE, 81/852/KEE, 90/677/KEE u 92/74/KEE msemmija fl-Anness II, Parti A huma mħassra, bla ħsara għall-obbligi ta' l-Istati Membri dwar it-trasposizzjoni tal-limitu ta' żmien stabbilit fl-Anness II, Parti B.

Ir-referenza magħmula għad-Direttiva Mħassra msemmija għandha tinftiehem bħala referenzi għal din id-Direttiva u għandha tinqara skond l-iskeda ta' korrelazzjoni preskritta fl-Anness III.

#### Artikolu 97

Din id-Direttiva tidhol fis-seħh fl-20 jum wara li tkun giet ippubblikata fil-Ġurnal Uffiċjali tal-Komunitajiet Ewropej.

#### Artikolu 98

Din id-Direttiva hija indirizzata lill-Istati Membri.

Magħmula fi Brussel, fis-6 ta' Novembru 2001.

Għall-Parlament Ewropew

Il-President

N. FONTAINE

Għall-Kunsill

Il-President

D. REYNDERS

## ANNEX I

**HTIĠIJJET U PROTOKOLL ANALITIKU, TESTIJET TAS-SIGURTÀ, TESTIJET PRE-KLINIČI U KLINIČI TA' PRODOTTI VETERINARJI MEDIČINALI**

## INTRODUZZJONI

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikoli 12 u 13(1) għandhom ikunu preżentati skond il-htigijiet preskritti f'dan l-Anness u jiehdu f-konsiderazzjoni l-gwida li tin-sab fl-"Avviż lill-applikanti għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* għal prodotti mediċinali veterinarji fl-Istati Membri tal-Komunità Ewropea", pubblikata mill-Kummissjoni fir-*Regoli dwar prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, volum V: Prodotti Mediċinali Veterinarji*.

Waqt il-ġbir flimkien tad-dokument dwar applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni ta' *marketing*, l-applikanti għandhom iqisu l-linji ta' gwida tal-Komunità dwar il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja ta' prodotti mediċinali veterinarji pubblikati mill-Kummissjoni fir-*Regoli dwar il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea*.

L-informazzjoni kollha li hi relevanti għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali kkonċernat għandha tkun inkluża fl-applikazzjoni, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le għall-prodott. B'mod partikolari, id-dettalji relevanti kollha għandhom jingħataw dwar xi test jew prova mhux mitmuma jew abbandunata dwar il-prodott mediċinali veterinarju. Barra minn hekk, wara l-awtorizzazzjoni ta' *marketing*, kull informazzjoni mhux fl-applikazzjoni oriġinali, li għandha x'taqsam ma l-istima tal-benefiċċju/riskju, għandha tintbghat minnu fih lill-awtorità kompetenti.

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-esperimenti kollha fuq annimali jkunu magħmula skond id-Direttiva tal-Kunsill 86/609/KEE ta' l-24 ta' Novembru 1986 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri dwar il-harsien ta' l-annimali użati għal għanijiet sperimentali u xjentifiċi oħra <sup>(1)</sup>.

Id-dispożizzjonijiet tat-*Titolu I* ta' dan l-Anness għandhom jgħoddu għal prodotti mediċinali veterinarji għajr prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

Id-dispożizzjonijiet tat-*Titolu II* ta' dan l-Anness għandhom jgħoddu għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

## TITOLU I

**Htigijiet għal prodotti mediċinali veterinarji għajr prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi**

## PARTI 1

**Sommarju tad-dokument**

## A. DATA AMMINISTRATTIVA

Il-prodott mediċinali veterinarju li hu s-sugġett ta' l-applikazzjoni għandu jkun identifikat bl-isem u bl-isem tas-sustanza/i attiva/i, flimkien mal-qawwa u l-forma farmaċewtika, il-metodu u r-rotta ta' somministrazzjoni u deskrizzjoni tal-preżentazzjoni kummerċjali finali dwar bejgħ tal-prodott.

L-isem u l-indirizz ta' l-applikant għandhom jingħataw, flimkien ma l-isem u l-indirizz tal-manufatturi u s-siti involuti fl-istadji diversi tal-manufattura (inkluża l-manufattura ta' l-oġġett lest u l-manufattur(i) tas-sustanza/i attiva/i), u meta relevanti l-isem u l-indirizz ta' l-importatur.

L-applikant għandu jidentifika n-numru u t-titli ta' volumi ta' dokumentazzjoni mibgħuta b'appoġġ għall-applikazzjoni u jindika liema kampjuni, jekk ikun hemm, qed jiġu wkoll mogħtija.

Mehmuż mad-data amministrattiva għandu jkun hemm dokument li juri li l-manufattur huwa awtorizzat li jipproduci l-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati, kif definit fl-Artikolu 44, flimkien ma' lista ta' pajjiżi fejn l-awtorizzazzjoni tkun għet mogħtija, kopji tas-sommarji kollha tal-karatteristiċi tal-prodott skond l-Artikolu 14 kif approvat mill-Istati Membri u lista ta' pajjiżi fejn l-applikazzjoni tkun għet mibgħuta.

## B. SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

<sup>(1)</sup> ĠU L 358, tat-18.12.1986, pġ. 1.

Barra minn hekk l-applikant għandu jagħti kampjun wiehed jew aktar tal-preżentazzjoni kummerċjali għall-bejgħ tal-prodott mediċinali veterinarju, flimkien ma' karta ta' ġol-pakkett meta jkun hemm bżonn ta' wahda.

#### C. RAPPORTI TA' L-ESPERTI

Skond l-Artikolu 15(2) u (3), rapporti ta' l-esperti għandhom jingħataw dwar id-dokumentazzjoni analitika, id-dokumentazzjoni farmakotossikoloġika, id-dokumentazzjoni dwar residwi u d-dokumentazzjoni klinika.

Kull rapport ta' l-esperti għandu jikkonsisti f' valutazzjoni kritika tad-diversi testijiet u/jew provi li jkunu twestqu skond din id-Direttiva, u jagħti d-data kollha rilevanti għall-valutazzjoni. L-espert għandu jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk ingħatawx garanziji suffiċjenti dwar il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott ikkonċernat. Sommarju fattwali mhux biżżejjed.

Id-data importanti kollha għandha titqassar f'sommarju f'appendiċi mar-rapport ta' l-espert, kull meta possibbli f'forma ta' skeda jew f'forma grafika. Ir-rapport ta' l-espert u s-sommarji għandu jkun fihom referenzi preċiżi għall-informazzjoni li tinsab fid-dokumentazzjoni prinċipali.

Kull rapport ta' espert għandu jithejja minn persuna kkwalifikata u ta' esperjenza. Għandu jkun iffirmit u datat mill-espert, u mehmuż mar-rapport għandu jkun hemm informazzjoni fil-qasir dwar l-isfond edukattiv, it-taħriġ u l-esperjenza tax-xogħol ta' l-espert. Ir-relazzjoni professjonali ta' l-espert ma' l-applikant għandha tkun iddikjarata.

### PARTI 2

#### Testijiet analitiċi (fiżiko-kimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi) ta' prodotti mediċinali veterinarji għajr prodotti veterinarji mediċinali immunoloġiċi

Il-proċeduri kollha ta' testijiet għandhom jikkorrispondu ma' l-istat tal-progress xjentifiku tal-mument u għandhom ikunu proċeduri validati; ir-riżultati ta' l-istudji ta' validazzjoni għandhom jingħataw.

Il-proċeduri kollha tat-testijiet għandhom ikunu deskritti f'dettall preċiż biżżejjed biex ikunu riproducibbli f'testijiet ta' kontroll, magħmula fuq talba ta' l-awtorità kompetenti; kull apparat u tagħmir speċjali li jista' jintuża għandu jkun deskritt f'dettall adegwat, possibbilment flimkien ma' dijagramma. Il-formoli tar-reaġenti tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati, jekk meħtieġ, bil-metodu ta' preparazzjoni. Fil-każ ta' proċeduri ta' testijiet inklużi fil-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopea ta' Stat Membru, din id-deskrizzjoni tista' tinbidel ma' referenza dettaljata għall-farmakopea in kwistjoni.

#### A. DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI

Id-dettalji u d-dokumenti li jrid ikun hemm ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*, skond l-Artikolu 12(3)(ċ), għandhom jintbagħtu skond il-htigijiet li ġejjin.

##### 1. Dettalji kwalitattivi

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

- is-sustanza/i attiva/i,
- il-kostitwent(i) ta' l-eċċipjenti, tkun xi tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità użata, inklużi l-materja koloranti, il-preservattivi, l-awżiljari, l-istabbilizzaturi, dawk li jhaxxnu, l-emulsifikanti, is-sustanzi li jagħtu t-toghma jew aromatiċi, etc,
- il-kostitwenti, maħsuba biex jinbelgħu jew somministrati b'xi mod ieħor lill-annimali, tal-qoxra ta' barra tal-kapsoli tal-prodotti mediċinali, tal-kapsoli tal-ġelatina, eċċ.

Dawn id-dettalji għandhom ikunu supplimentati b'kull informazzjoni rilevanti dwar il-kontenitur u, meta approprijat, il-metodu ta' kif jingħalaq, flimkien ma' dettalji ta' xi għodda li bihom il-prodott mediċinali jkun użat jew somministrat u li jingħata mal-prodott mediċinali.

##### 2. "It-terminoloġija tas-soltu", li għandha tintuża biex tiddeskrivi l-kostitwenti tal-prodotti mediċinali, għandha tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet l-oħra ta' l-Artikolu 12(3)(ċ):

- dwar sustanzi li jidhru fil-*Farmakopea Ewropea* jew, fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea nazzjonali ta' wiehed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fir-ras tal-monografu in kwistjoni, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata,

- dwar sustanzi oħra, l-isem internazzjonali mhux speċjalizzat rikkmandat mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Saħħa (WHO), li jista' jkun flimkien ma' isem mhux speċjalizzat iehor, jew, fin-nuqqas ta' dawn, id-denominazzjoni xjentifika eżatta; sustanzi li m'għandhomx isem internazzjonali mhux speċjalizzat jew denominazzjoni xjentifika eżatta għandhom ikunu deskritti b'dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex ġew ippreparati, supplimentati, meta approprijat, b'kull dettall iehor rilevanti,
- dwar materjal koloranti, denominazzjoni bil-kodiċi "E" assenjat lilhom fid-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE tat-12 ta' Diċembru 1977 dwar l-approssimazzjoni tar-regoli ta' l-Istati Membri dwar materji koloranti awtorizzati għal użu fi prodotti mediċinali <sup>(1)</sup>.

### 3. Dettalji kwantitattivi

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

Unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom ikunu wżati għal sustanzi li ma jistgħux ikunu definiti kimikalment. Meta Unità Internazzjonali ta' attività bijoloġika tkun giet definita mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Saħħa, din għandha tintuża. Meta ebda Unità Internazzjonali ma tkun giet definita, l-unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom ikunu espressi b'mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tas-sustanzi.

Kull meta possibbli, attività bijoloġika għal kull unità ta' massa jew volum għandha tkun indikata.

Din l-informazzjoni għandha tkun supplimentata:

- dwar preparazzjonijiet injettabli, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva fil-kontenitur ta' unità, waqt li jitqies il-volum użabbli tal-prodott, wara r-rikostituzzjoni, meta approprijat,
  - dwar prodotti mediċinali li jkunu amministrati permezz ta' qtar, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bijoloġika għal kull sustanza attiva kontenuta fin-numru ta' qtar li jikkorrispondu għal 1 ml jew 1 g tal-preparazzjoni,
  - dwar guleppi, emulsjonijiet, preparazzjonijiet imrammla u forom farmaċewtiċi oħra li għandhom ikunu somministrati fi kwantitajiet imkejla, bil-massa jew bl-unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva għal kull kwantità mkejla.
- 3.2. Sustanzi attivi preżenti fil-forma ta' komposti jew derivattivi għandhom ikunu deskritti kwantitattivament bil-massa totali tagħhom, u jekk meħtieġ jew rilevanti, bil-massa ta' l-entità jew entitajiet attiva/i tal-molekuli.
- 3.3. Dwar prodotti mediċinali li jkun fihom sustanza attiva li tkun is-suġġett ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* f'xi Stat Membru għall-ewwel darba, id-dikjarazzjoni kwantitattiva ta' sustanza attiva li hi melh jew idrat għandha tkun sistematikament espressa f'termini tal-massa ta' l-entità jew entitajiet attivi fil-molekula. Il-prodotti mediċinali awtorizzati kollha sussegwentement fl-Istati Membri għandu jkollhom il-komposizzjoni kwantitattiva tagħhom iddikjarata bl-istess mod għall-istess sustanzi attivi.

### 4. Farmaċewtiċi ta' żvilupp

Għandha tingħata spjegazzjoni dwar l-għażla tal-komposizzjoni, kostitwenti u kontenitur u l-funzjoni maħsuba ta' l-eċċipjenti fil-prodott lest. Din l-isjegazzjoni għandha tkun sostnuta b'informazzjoni xjentifika dwar farmaċewtiċi ta' żvilupp. L-eċċess, b'gustifikazzjoni għalih, għandu jkun iddikjarat.

## B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' PRODUZZJONI

Id-deskrizzjoni tal-metodu tal-manifattura li jkun ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(d), għandha tkun abbozzata b'mod li tagħti sommarju adegwat tan-natura ta' l-operazzjonijiet li saru.

Għal dan l-għan għandu jinkludi mill-anqas:

- li jissemew l-istadji diversi tal-manifattura, biex tkun tista' issir stima dwar jekk il-proċessi wżati fil-produzzjoni tal-forma farmaċewtika jkunux iproduċew bidla hażina fil-kostitwenti,
- fil-każ ta' manifattura kontinwa, dettalji kompleti dwar prekawzjonijiet li ttiehdu biex jiżguraw l-omogeneità tal-prodott lest,
- il-formola attwali tal-manifattura, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha wżati, il-kwantitajiet ta' eċċipjenti, madankollu, jkunu mogħtija f'termini approssimattivi sa fejn il-forma farmaċewtika tagħmel dan meħtieġ; għandhom jissemmew kull sustanzi li jistgħu jgħibu fil-kors tal-produzzjoni; kull eċċess għandu jkun indikat u għustifikat,

<sup>(1)</sup> ĠU L 11, ta' l-14.01.1978, pġ. 18. Direttiva kif l-aħhar emendata mill-Att ta' Adeżjoni ta' l-1985.

- dikjarazzjoni dwar l-istadji ta' manifattura li fihom ittiehdu kampjuni għal testijiet ta' kontroll ta' waqt il-proċess, meta data oħra fid-dokumenti li jappoġġjaw l-applikazzjoni juru li testijiet bħal dawn huma meħtieġa għall-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest,
- studji sperimentali li jivvalidaw il-proċess tal-manifattura, meta metodu mhux *standard* ta' manifattura huwa wżat jew meta hu kritiku għall-prodott,
- għal prodotti sterili, dettalji tal-proċessi ta' l-isterilizzazzjoni u/jew proċeduri mhux settiċi użati.

## Ċ. KONTROLL FUQ MATERJALI TAL-BIDU

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

Fil-każ ta':

- sustanza attiva mhux deskritta fil-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopea ta' Stat Membru,
- sustanza attiva deskritta fil-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopea ta' Stat Membru meta ppreparata b'metodu li jista' jhalli impuritajiet mhux imsemmija fil-monografu tal-farmakopea u li għalihom il-monografu mhuwiex addattat biex jikkontrolla adegwatament il-kwalità tagħhom,

li tkun manifatturata minn persuna differenti mill-applikant, dan ta' l-aħhar jista' jirranġa għad-deskrizzjoni dettaljata tal-metodu ta' manifattura, kontroll tal-kwalità waqt il-manifattura u l-validazzjoni tal-proċess biex tkun mogħtija direttament lill-awtoritajiet kompetenti mill-manufattur tas-sustanza attiva. F'dan il-każ, il-manufattur għandu madankollu jipprovi lill-applikant bl-informazzjoni kollha li tista' tkun meħtieġa biex dan ta' l-aħhar jiehu responsabbiltà għall-prodott mediċinali. Il-manufattur għandu jikkonferma bil-miktub lill-applikant li hu għandu jiżgura konsistenza minn lott għal lott u li ma jimmodifikax il-proċess tal-manifattura jew l-ispeċifikazzjonijiet mingħajr ma jinforma lill-applikant. Dokumenti u dettalji li jappoġġjaw l-applikazzjoni għal bidla bħal din għandhom jingħataw lill-awtoritajiet kompetenti.

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(i) u (j) u l-Artikolu 13(1), għandhom jinkludu r-riżultati tat-testijiet, inklużi l-analiżi tal-lottijiet partikolarment għal sustanzi attivi, li jirrigwardaw kontroll tal-kwalità tal-kostitwenti kollha użati. Dawn għandhom jintbagħtu skond id-dispożizzjonijiet li ġejjin.

### 1.1. Materjali tal-bidu elenkati fil-farmakopei

Il-monografi tal-*Farmakopea Ewropea* għandhom ikunu applikabbli għas-sustanzi kollha li jidhru fiha.

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

Kostitwenti li jissodisfaw il-htigijiet tal-*Farmakopea Ewropea* jew tal-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri għandhom jitqiesu li jikkonformaw biżżejjed ma' l-Artikolu 12(3)(i). F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi analitiċi għandha tkun mibdula fpreferenza dettaljata għall-farmakopea in kwistjoni.

Madankollu, meta materjal tal-bidu fil-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopea ta' xi Stat Membru ġie ppreparat b'metodu li jista' jhalli impuritajiet mhux kontrollati fil-monografu tal-farmakopea, dawn l-impuritajiet u l-limiti massimi tat-tolleranza tagħhom għandhom jkunu dikjarati u test adattat ta' proċedura għandu jkun deskritt.

Materjal koloranti għandu, f'kull każ, jissodisfa l-htigijiet tad-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE.

It-testijiet ta' rutina magħmula fuq kull lott ta' materjali tal-bidu jridu jkunu kif dikjarati fl-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*. Jekk testijiet barra minn dawk imsemmija fil-farmakopea jkunu użati, għandha tingħata prova li l-materjali tal-bidu jissodisfaw il-htigijiet dwar kwalità tal-farmakopea.

F'każijiet meta speċifikazzjoni li tkun f'monografu tal-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru tista' ma tkunx suffiċjenti biex tiżgura l-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet aktar approprijati mid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing*.

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jinfurmaw lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea in kwistjoni. Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jagħti lill-awtoritajiet ta' dik il-farmakopea id-dettalji ta' l-allegata insuffiċjenza u l-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali applikati.

F'każijiet meta materjal tal-bidu ma jkunx deskritt la fil-*Farmakopea Ewropea* u l-anqas fil-farmakopea ta' xi Stat Membru, konformità mal-monografu tal-farmakopea ta' pajjiż terz tista' tkun aċċettata; f'dawn il-każijiet, l-applikant għandu jibgħat kopja tal-monografu flimkien meta meħtieġ mal-validazzjoni tal-proċeduri tat-testijiet li jkun hemm fil-monografu u bi traduzzjoni meta approprijat.

#### 1.2. *Materjali tal-bidu mhux f'xi farmakopea*

Kostitwenti li ma jingħataw f'ebda farmakopea għandhom ikunu deskritti fil-forma ta' monografu taħt it-titoli li ġejjin:

- (a) l-isem tas-sustanza, li jissodisfa l-htigijiet tat-Taqsima A punt 2, għandu jkun supplantat b'sinonimu kummerċjali jew xjentifiku;
- (b) id-definizzjoni tas-sustanza, preskritta f'forma simili għal dik użata fil-*Farmakopea Ewropea*, għandha tkun akkumpanjata b'kull evidenza li sservi ta' spjega meħtieġa, speċjalment dwar l-istruttura molekulari meta approprijat; għandu jkun hemm magħha deskrizzjoni approprijata tal-metodu ta' sintezi. Meta sustanzi jistgħu jkunu deskritti biss bil-metodu tal-manifattura tagħhom, id-deskrizzjoni għandha tkun dettaljata biżżejjed biex tikkarakterizza sustanza li hi kostanti kemm fil-komposizzjoni kif ukoll fl-effetti tagħha;
- (c) metodi ta' identifikazzjoni jistgħu jkunu deskritti fil-forma ta' tekniki kompleti bħal ma jintużaw fil-produzzjoni tas-sustanza, u fil-forma ta' testijiet li għandhom isiru b'rutina;
- (d) testijiet għall-purità għandhom ikunu deskritti f'relazzjoni mas-somma totali ta' impuritàjiet li jistgħu jibassru minn qabel, speċjalment dawk li jistgħu jkollhom effett hażin, u jekk meħtieġ, dawk li, b'konsiderazzjoni għat-tagħqid ta' sustanzi li għalihom l-applikazzjoni tirreferixxi, jistgħu jaffettwaw hażin l-istabilità tal-prodott mediċinali jew jgħawwgu r-riżultati analitiċi;
- (e) Dwar sustanzi kumplessi li joriġinaw mill-pjanti jew l-annimali, għandha ssir distinzjoni bejn il-każ meta effetti farmakoloġiċi multipli jgħolqu l-bżonn ta' kontroll kimiku, fiżiku jew bijoloġiku tal-komponenti prinċipali, u l-każ ta' sustanzi li jkun fihom grupp wieħed jew aktar ta' prinċipji li għandhom l-istess attività, li dwarhom metodu ġenerali ta' stima jista' jkun aċċettat;
- (f) meta materjali li joriġinaw mill-annimali huma wżati, miżuri biex jiżguraw ħelsien minn agenti potenzjalment patoġeniċi għandhom ikunu deskritti;
- (g) kull prekawzjonijiet speċjali li jistgħu jkunu meħtieġa waqt il-ħażna tal-materjal tal-bidu u, jekk ikun meħtieġ, il-perjodu massimu ta' ħażna qabel ma jerġa' jibda l-ittestjar għandu jingħata.

#### 1.3. *Karatteristiċi fiżiko-kimiċi li jistgħu jaffettwaw il-bijodisponibilità*

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

- forma kristallina u ko-effiċjenti tas-solubilità,
- qies tal-partiċella, meta approprijat wara polverizzazzjoni,
- stat ta' tagħqid,
- ko-effiċjenti taż-żejt/ilma tal-qasma <sup>(1)</sup>.

L-ewwel tliet inciżi mhumiex applikabbli għal sustanzi użati biss f'soluzzjoni.

#### 2. *Meta materji primi bħal mikro-organiżmi, tessuti li joriġinaw minn pjanti jew annimali, ċelluli jew fluwidi (inkluż demm) li joriġinaw mill-bniedem jew mill-animall jew ċelluli bijoteknoloġiċi huma użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, l-oriġini u l-istorja ta' materjali tal-bidu għandhom ikunu deskritti u dokumentati.*

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

#### 2.1. *Meta jintużaw banek taċ-ċelluli, il-karatteristiċi taċ-ċellula għandhom juru li baqgħu bla mibdula fil-livell ta' pas-saġġ użat għall-produzzjoni u lil hinn.*

<sup>(1)</sup> L-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu wkoll il-valuri pK/pH jekk jaħsbu li din l-informazzjoni hija essenzjali.



- 2.2. Materjali ta' żerriegħa, banek taċ-ċelluli, għadajjar tas-serum u materjal iehor ta' oriġini bijoloġika u, kull meta possibbli, il-materji primi li jinkisbu minnhom għandhom ikunu ttestjati għal aġenti aċċidentali.

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

D. MIŻURI SPECIFIĊI DWAR IL-PREVENZJONI TAT-TRASMISSJONI TA' ENĊEFALOPATIJI SPONGIFORMI TA' L-ANIMALI

L-applikant għandu juri li l-prodott mediċinali veterinarju huwa manifatturat skond in-Nota ta' Gwida dwar l-imminizzar tar-riskju li jiġu trasmessi aġenti ta' l-enċefalopatija spongiformi ta' l-annimali permezz ta' prodotti mediċinali veterinarji u l-aġġornamenti tiegħu, pubblikat mill-Kummissjoni Ewropea fil-Volum 7 tal-pubblikazzjoni tagħha "Ir-regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea".

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

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*, skond l-Artikolu 12(3)(i) u (j) kif ukoll l-Artikolu 13(1), għandhom jinkludu dettalji li għandhom x'jaqsmu mat-testijiet ta' kontroll tal-prodotti li jstgħu jitwettqu fi stadji intermedjarji tal-proċess tal-manifattura, bil-ħsieb li tkun żgurata l-konsistenza tal-karatteristiċi tekniċi u l-proċess tal-produzzjoni.

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

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

F. TESTIJET TAL-PRODOTT LEST

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

L-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandha telenka dawk it-testijiet li jsiru ta' rutina fuq kull lott tal-prodott lest. Il-frekwenza ta' testijiet li ma jsirux ta' rutina għandha tiġi dikjarata. Il-limiti ta' rilaxx għandhom ikunu indikati.

Id-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(i) u (j) kif ukoll l-Artikolu 13(1), għandu jkun fihom dettalji dwar it-testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest meta jinhareġ. Għandhom jintbagħtu skond ir-rekwiżiti li ġejjin.

Id-dispożizzjonijiet tal-monografi ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' din, ta' xi Stat Membru, għandhom ikunu applikabbli għall-prodotti kollha hemmekk definiti.

Jekk il-proċeduri tat-testijiet u limiti barra minn dawk imsemmija fil-monografi ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' xi Stat Membru, huma użati, għandha tingħata prova li l-prodott lest ikun, jekk ittestjat skond dawk il-monografi, jissodisfa l-htigijiet ta' kwalità dik il-farmakopea għall-forma farmaċewtika kkonċernata.

1.1. Karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest

Xi testijiet tal-karatteristiċi ġenerali ta' prodott għandhom dejjem ikunu inkluzi mat-testijiet tal-prodott lest. Dawn it-testijiet għandhom, kull meta applikabbli, jirrelataw mal-kontroll ta' mases medji u devjazzjonijiet massimi, mat-testijiet mekkanici, fiżiċi jew mikrobijoloġiċi, karatteristiċi organolettiċi, karatteristiċi fiżiċi bħal densità, pH, indici rifrattivi, eċċ. Għal kull waħda minn dawn il-karatteristiċi, *standards* u limiti ta' tolleranza għandhom ikunu speċifikati mill-applikant f'kull każ partikolari.

Il-kondizzjonijiet tat-testijiet, meta approprjat, it-tagħmir/apparat użat u l-*standards* għandhom ikunu deskritti f'dettall preċiż kull meta ma jingħatawx fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' l-Istati Membri; l-istess għandu japplika f'każijiet meta l-metodi preskritti minn dawn il-farmakopei ma japplikawx.

Barra minn hekk, forom solidi farmaċewtiċi li jridu jkunu somministrati oralment għandhom ikunu suġġettati għal studji *in vitro* dwar ir-rata tal-liberazzjoni u d-dissoluzzjoni ta' sustanza jew sustanzi attivi; dawn l-istudji għandhom isiru wkoll meta s-somministrazzjoni ssir b'mezzi oħra jekk l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat jikkunsidraw li dan meħtieġ.

#### 1.2. Identifikazzjoni u stima tas-sustanza/i attiva/i

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

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

Fuq il-bażi tat-testijiet ta' l-istabilità, il-manifattur għandu jipproponi u jiġġustifika limiti aċċettabbli ta' tolleranza massima fil-kontenut tas-sustanza attiva tal-prodott lest sa l-aħħar tal-hajja tajba fil-hażna proposta.

F'xi każi eċċezzjonali ta' tahlitiet partikolarment kumplessi, meta stima tas-sustanzi attivi li jkunu numerużi hafna jew preżenti f'ammonti baxxi hafna tinneċessita investigazzjoni kkomplikata li diffiċli ssir dwar kull lott ta' produzzjoni, l-istima ta' sustanza attiva waħda jew aktar fil-prodott lest tista' titneħħa, fuq il-kondizzjoni espressa li dawn l-istimi jsiru fi stadji intermedjarji tal-proċess tal-produzzjoni. Dan ir-rilassament ma jstax jiġi estiż għall-karatterizzazzjoni tas-sustanzi kkonċernati. Din it-teknika simplifikata għandha tkun supplimentata b'metodu ta' valutazzjoni kwantitativa, li jippermetti lil-awtorità kompetenti li jkollha l-konformità tal-prodott mediċinali bl-ispeċifikazzjoni tiegħu verifikata wara li jkun tqiegħed fis-suq.

Stima *in vivo* jew *in vitro* bijoloġika għandha tkun obligatorja meta metodi fiżiko-kimiċi ma jkunux jistgħu jipproduċu informazzjoni adegwata dwar il-kwalità tal-prodott. Din l-istima għandha, kull meta possibbli, tinkludi materjal referenzjali u analiżi statistika li jippermettu il-kalkolazzjoni tal-limiti fiduċjari. Meta dawn it-testijiet ma jkunux jistgħu jsiru fuq il-prodott lest, jistgħu jkunu magħmula fi stadju intermedjarju, kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-produzzjoni.

Meta d-dettalji mogħtija fit-taqsimha B juru li eċċess sinifikanti ta' sustanza attiva huwa użat fil-produzzjoni tal-prodott mediċinali, id-deskrizzjoni tat-testijiet tal-kontroll fuq il-prodott lest għandhom jinkludu, meta xieraq, il-kimika u, jekk jinħtieġ, l-investigazzjoni tossiko-farmakoloġika tal-bidliet li din is-sustanza tkun għaddiet minnhom, u possibbilment il-karatterizzazzjoni u/jew l-istima tal-prodotti ta' degradazzjoni.

#### 1.3. Identifikazzjoni u stima ta' komponenti eċċipjenti

Sa fejn huwa meħtieġ, il-komponenti eċċipjenti għandhom ikunu suġġetti mill-inqas għal testijiet ta' identifikazzjoni.

Il-proċedura proposta ta' test għall-identifikazzjoni ta' materji koloranti għandha tippermetti li ssir verifika biex dawn il-materji jidhru fil-lista meħmuża mad-Direttiva 78/25/KEE.

Test ta' limitu massimu u minimu għandu jkun obligatorju għal aġenti preservanti u eżami tal-limitu massimu għal kull komponent eċċipjent iehor li jista' jaffettwa hażin il-funzjonijiet fiżjoloġiċi; test ta' limitu massimu u minimu għandu jkun obligatorju għall-eċċipjent jekk jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' sustanza attiva, sakemm il-bijodisponibilità ma tkunx garantita b'testijiet oħra xierqa.

#### 1.4. Testijiet ta' sigurtà

Barra mit-testijiet tossiko-farmakoloġiċi mibgħuta ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*, dettalji ta' testijiet ta' sigurtà, bħal sterilità, endotossin batterjali, piroġenecità u tolleranza lokali fl-annimali għandha tkun inkluzi mad-dettalji analitiċi kull meta dawn l-eżamijiet għandhom jkunu magħmula bhala rutina biex jivverifikaw il-kwalità tal-prodott.

### G. EŻAMI TA' STABBILITÀ

Id-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(f) u (i) għandhom jintbagħtu skond il-htigijiet li ġejjin.

Deskrizzjoni għandha tkun mogħtija ta' l-investigazzjonijiet li bihom il-hajja tajba fil-hażna, il-kondizzjonijiet irakkomandati għall-hażna u l-ispeċifikazzjonijiet fl-aħħar tal-hajja tajba fil-hażna proposti mill-applikant ikunu ġew determinati.

Fil-każ ta' tahlitiet minn qabel għall-ghalf għall-annimali medikat, l-informazzjoni għandha wkoll tkun mogħtija kif meħtieġ dwar il-hajja tajba fil-hażna ta' l-ghalf għall-annimali medikat magħmula minn dawn it-tahlitiet ta' qabel skond l-istruzzjonijiet irakkomandati għall-użu.

Meta prodott lest ikun jehtieg rikostituzzjoni qabel is-somministrazzjoni, dettalji tal-hajja tajba fil-hażna proposta għall-prodott rikostitwit, ikunu mehtieġa, appoġġjati b'data rilevanti dwar l-istabbiltà.

Fil-każ ta' kunjetti ta' hafna dozi, data dwar l-istabbiltà għandhom ikunu pprezentati biex jiġġustifikaw hajja tajba fil-hażna tal-kunjett wara li jkun gie mtaqqab għall-ewwel darba.

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

Il-konklużjonijiet għandu jkun fihom ir-riżultati ta' l-analiżi, li jiġġustifikaw il-hajja tajba fil-hażna proposta dwar kondizzjonijiet irakkomandati ta' hażna u l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest fl-aħhar tal-hajja tajba fil-hażna tal-prodott lest taht dawn il-kondizzjonijiet ta' hażna irakkomandati.

Il-livell massimu aċċettabbli ta' prodotti ta' degradazzjoni fit-tmiem tal-hajja tajba fil-hażna għandu jkun indikat.

Studju ta' l-interazzjoni bejn il-prodott u l-kontenitur għandu jintbghat kull meta r-riskju ta' din l-interazzjoni huwa meqjus bħala possibbli, speċjalment meta preparazzjonijiet injettabbli jew aerosols għal użu intern huma kkonċernati.

### PARTI 3

#### Testjar għas-sigurtà u għal residwi

Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikoli 12(3)(j) u 13(1) għandhom jintbghatu skond il-htigijiet li ġejjin.

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li t-testijiet li jsiru skond id-dispożizzjonijiet dwar il-prattika tajba tal-laboratorju preskritta bid-Direttiva tal-Kunsill 87/18/KEE tat-18 ta' Diċembru 1986 dwar l-armonizzazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi li għandhom x'jaqsma ma l-applikazzjoni ta' prinċipji tajba tal-prattika tal-laboratorju u l-verifika ta' l-applikazzjonijiet tagħhom għal testijiet dwar sustanzi kimiċi <sup>(1)</sup> u d-Direttiva tal-Kunsill 88/320/KEE tad-9 ta' Gunju 1988 dwar l-ispezzjoni u l-verifika ta' prattika tajba tal-laboratorju (PTL) <sup>(2)</sup>.

#### A. TESTJAR GHAS-SIGURTÀ

##### Kapitolu I

##### Esekuzzjoni ta' testijiet

#### 1. Introduzzjoni

Id-dokumentazzjoni dwar sigurtà għandha turi:

1. it-tossicità potenzjali tal-prodott mediċinali u kull effett perikoluż jew mhux mixtieq li jistgħu jiġru taht il-kondizzjonijiet ta' użu proposti għall-annimali; dawn għandhom ikunu valutati f'relazzjoni mas-severità tal-kondizzjoni patoloġika ikkonċernata;
2. l-effetti potenzjalment ħżiena għall-bniedem minn residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew sustanza f'oġġetti ta' l-ikel miksuba minn annimali ttrattati u liema diffikultajiet dawn ir-residwi jistgħu joħolqu fl-ipproċessar industrijali ta' oġġetti ta' l-ikel;
3. Ir-riskji potenzjali li jistgħu jirriżultaw għall-bnedmin li jkunu esposti għall-prodott mediċinali, per eżempju waqt is-somministrazzjoni tiegħu lill-annimal;
4. ir-riskji potenzjali għall-ambjent li jirriżultaw mill-użu tal-prodott mediċinali.

Ir-riżultati kollha għandhom ikunu ta' minn joqghod fuqhom u ġeneralment validi. Kull fejn xieraq, proċeduri matematiċi u statistiċi għandhom jintużaw fid-disinjazzjoni tal-metodi sperimentali u fil-valutazzjoni tar-riżultati. Barra minn hekk, kliniċisti għandhom jinghataw informazzjoni dwar il-potenzjal terapewtiku tal-prodott u dwar il-perikli konnessi ma' l-użu tiegħu.

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

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

<sup>(1)</sup> ĠU L 15, tas-17.01.1987, pġ. 29. Id-Direttiva kif l-aħhar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 1999/11/KE (ĠU L 77, tat-23.03.1999, pġ. 8).

<sup>(2)</sup> ĠU L 145, 11.06.1988, pġ. 35. Direttiva kif l-aħhar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 1999/12/KE (ĠU L 77, 23.03.1999, pġ. 22).

## 2. Farmakoloġija

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

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

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

## 3. Tossikoloġija

### 3.1. Tossicità ta' doża waħidha

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

- l-effetti possibbli ta' dożaġġ eċċessiv akut fl-ispeċi immirati,
- l-effetti possibbli ta' amministrazzjoni aċċidentali lill-bnedmin,
- id-dożi li jistgħu jintużaw utilment fl-istudji ta' dozi ripetuti.

Studji dwar tossicità ta' doża waħidha għandhom jiżvelaw l-effetti akuti tossiċi tas-sustanza u l-hin li jiehdu biex jahdmu u biex jgħaddu.

Dawn l-istudji għandhom normalment isiru għall-anqas fuq żewġ speċi mammali. Speċi ta' mammala waħda tista' tinbidel, jekk xieraq, bi speċi ta' annimal li għalih ikun maħsub il-prodott mediku. Mill-anqas żewġ rotot differenti ta' somministrazzjoni għandhom normalment ikunu studjati. Waħda minn dawn tista' tkun l-istess bħal, jew simili għal, dik proposta għall-ispeċ fil-mira. Jekk ikun antiċipat li dak li ser juża l-prodott mediċinali se jkun sostanzjalment espost, per eżempju billi jiġbed man-nifs jew b'kuntatt mal-ġilda, dawn ir-rotot għandhom ikunu studjati.

Biex ikunu imnaqqsa in-numru u t-tbatija ta' l-annimali involuti, protokollu għodda għall-ittejtjar ta' tossicità ta' doża waħidha qegħdin kontinwament ikunu żviluppati. Studji mwettqa skond dawn il-proċeduri l-godda meta proprjament validati għandhom ikunu aċċettati, kif ukoll studji magħmula skond linji magħrufa ta' gwida internazzjonali.

### 3.2. Tossicità ta' dozi ripetuti

Testijiet tat-tossicità minn dozi ripetuti huma maħsuba biex jiżvelaw kull bidliet fiżjoloġiċi u/jew patoloġiċi ikkaġunati minn somministrazzjoni ripetuta tas-sustanza attiva jew ta' għaqda ta' sustanzi attivi taħt eżami, u biex jiddeterminaw kif dawn il-bidliet huma relatati mad-dożaġġ.

Fil-każ ta' sustanzi jew prodotti mediċinali maħsuba biss għall-użu f'annimali li ma jipproduċux ikel, studju dwar it-tossicità minn dozi ripetuti fi speċi waħda ta' annimal sperimentali għandu normalment ikun biż-żejjed. Dan l-istudju jista' jinbidel ma' studju magħmul fuq l-annimal fil-mira. Il-frekwenza u r-rotta ta' somministrazzjoni, u ż-żmien ta' l-istudju għandhom jintgħazlu wara li jkunu kkunsidrati l-kondizzjonijiet proposti dwar l-użu kliniku. L-investigatur għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu għall-medda u t-tul ta' żmien tal-provi u d-dożaġġi magħżula.

Fil-każ ta' sustanzi jew prodotti mediċinali maħsuba għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ikel, l-istudju għandu jsir mill-inqas fuq żewġ speċi, u wieħed minnhom ma jkunx annimal li jgerrem. L-investigatur għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu għall-għażla ta' l-ispeċi, wara li jikkunsidra t-tagħrif disponibbli dwar il-metabolizmu tal-prodott fl-annimali u l-bniedem. Is-sustanza tat-test għandha tkun somministrata oralment. It-test għandu jiehu mill-anqas 90 jum. L-investigatur għandu jiddikjara biċ-ċar u jagħti r-raġunijiet tiegħu dwar il-metodu u l-frekwenza tas-somministrazzjoni u t-tul tal-provi.

Id-doża massima għandha normalment tkun magħżula biex tohroġ sew l-effetti ħżiena. L-aktar doża baxxa m'għandhiex tipproduċi evidenza ta' tossicità.

Il-valutazzjoni ta' l-effetti tossiċi għandha tkun bażata fuq osservazzjoni ta' kif wiehed iġib ruħu jew jikber, b'testijiet ta' ematoloġija u fiżjoloġiċi, speċjalment dawk li għandhom x'jaqsmu ma' l-organi eskritorjali, kif ukoll fuq rapporti ta' awtopsja u data istoloġiċi li jkun hemm magħhom. L-għażla u l-limiti ta' kull lott ta' testijiet jiddependu fuq l-ispeċi ta' animal użat u l-istat tat-tagħrif xjentifiku f'dak il-hin.

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

### 3.3. Tolleranza fl-ispeċi fil-mira

Għandhom jingħataw dettalji ta' kull sinjali ta' intolleranza li ġw osservati waqt studji magħmula fl-ispeċi fil-mira skond il-htigijiet tal-Parti 4, Kapitolu I, Taqsima B. L-istudji ikkonċernati, id-dożaggi li fihom sehhet l-intolleranza u l-ispeċi u r-razez ikkonċernati għandhom ikunu identifikati. Għandhom jingħataw ukoll dettalji dwar kull bidliet fiżjoloġiċi mhux mistennija.

### 3.4. Tossiċità riproduttiva inkluża t-teratoġeneċità

#### 3.4.1. Studju dwar l-effetti fuq ir-riproduzzjoni

L-iskop ta' dan l-istudju huwa li jidentifika l-possibiltà ta' ħsara fil-funzjoni riproduttiva maskili jew femminili jew ta' effetti ħżiena fuq nisel li jistgħu jirriżultaw mis-somministrazzjoni tal-prodotti mediċinali jew sustanzi li jkunu qed jiġu investigati.

Fil-każ ta' sustanzi jew prodotti mediċinali maħsuba għal użu fl-animali li jipproduċu l-ikel, l-istudju ta' l-effetti fuq ir-riproduzzjoni għandu jsir fil-forma ta' studju fuq żewġ ġenerazzjonijiet għall-anqas fuq speċi wiehed, normalment animal li jgerrem. Is-sustanza jew prodott li jkun qed jiġi investigat għandu jkun somministrat lill-animali irġiel u nisa f'hin xieraq qabel ma jitgħammru. Is-somministrazzjoni għandha tkompli sal-fatma tal-ġenerazzjoni F2. Mill-anqas tliet livelli ta' dożi għandhom jintużaw. Id-doża massima għandha tkun magħżula biex tohrog sew l-effetti ħżiena. Id-doża l-aktar baxxa m'għandhiex ttiproduċi ħjiel ta' tossiċità.

Il-valutazzjoni ta' l-effetti fuq ir-riproduzzjoni għandha tkun bażata fuq il-fertilità, it-tqala u l-imġieba materna; it-treddiġh, il-mod kif jikber u l-iżvilupp tal-wild F1 mill-konċepiment sal-maturità; l-iżvilupp tal-wild F2 sal-fatma.

#### 3.4.2. Studju dwar l-effetti embrijotossiċi/fetotossiċi inkluża t-teratoġeneċità

Fil-każ ta' sustanzi jew prodotti mediċinali maħsuba għall-użu f'animali li jipproduċu l-ikel, għandhom jitwettqu studji dwar l-effetti embrijotossiċi/fetotossiċi, inklużi dawk teratoġeneċitali.. Dawn l-istudji għandhom jitwettqu mill-anqas f'żewġ speċi mammali, normalment wiehed li jgerrem u fenek. Id-dettalji tat-test (numru ta' animali, dożi, hin meta dawn ikunu ttiehdu u kriterji għall-valutazzjoni tar-riżultati) għandhom jiddependu mill-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-hin ta' meta ntbagħtet l-applikazzjoni u l-livell ta' sinifikanza statistika li r-riżultati għandhom jilhqqu. L-istudju fuq l-animal li jgerrem jista' jsir flimkien ma' l-istudju dwar l-effetti fuq il-funzjoni riproduttiva.

Fil-każ ta' sustanzi jew prodotti mediċinali li ma jkunux maħsuba għall-użu f'animali li jipproduċu l-ikel, studju dwar l-effetti embrijotossiċi/fetotossiċi, inklużi dawk teratoġeneċitali, għandu jkun meħtieġ minn ta' l-anqas fi speċi wahda, li tista' tkun l-ispeċi fil-mira, jekk il-prodott ikun maħsub għall-użu f'animali li jistgħu jintużaw għat-tgħammir.

### 3.5. Mutaġeneċità

Testijiet dwar mutaġeneċità huma maħsuba biex jagħmlu stima tal-potenzjal ta' sustanzi li jikkawżaw bidliet trasmissibbli fil-materjal ġenetiku taċ-ċelluli.

Kull sustanza ġdida maħsuba għall-użu fi prodotti veterinarji mediċinali għandha tkun assessjata għal proprjetajiet mutaġeniċi.

In-numru u t-tipi ta' testijiet u l-kriterji għall-valutazzjoni tar-riżultati għandhom jiddependu mill-istat ta' tagħrif xjentifiku meta l-applikazzjoni tkun mibgħuta.

### 3.6. Karċinoġeneċità

Studji fit-tul dwar il-karċinoġeneċità fl-animali ikunu normalment meħtieġa għal sustanzi li l-bnedmin ikunu esposti għalihom

- li għandhom analogija kimika ma' karċinoġeni magħrufa,
- li waqt l-ittestjar għall-mutaġenicità ipprođuew riżultati li jindikaw possibiltà ta' effetti karċinoġeniċi,
- li holqu sinjali suspettużi waqt testijiet tossiċi.

L-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-mument meta l-applikazzjoni tkun mibgħuta għandu jittiehed f'konsiderazzjoni meta jkun qed jiġu mfassla studji dwar karċinoġenicità u waqt il-valutazzjoni tar-riżultati tagħhom.

### 3.7. *Eċċezzjonijiet*

Meta prodott mediċinali ikun maħsub għal użu topiku, assorbiment sistematiku għandu jkun investigat fl-ispeċi ta' annimali fil-mira. Jekk ikun ippruvat li l-assorbiment sistematiku huwa negligibbli, it-testijiet ta' tossiċità b'dożi ripetuti, it-testijiet għat-tossiċità riproduttiva u t-testijiet għall-karċinoġenicità jistgħu jitnehhew, kemm-il darba:

- bil-kondizzjonijiet ta' l-użu stabbiliti, l-iġestjoni orali tal-prodott mediċinali mill-annimal tkun mistennija, jew
- is-sustanza mediċinali partikolari tista' tidhol f'oġġetti ta' l-ikel miksuba mill-annimal ittrattat (preparazzjonijiet intra-mammarji).

## 4. **Htiġijiet oħra**

### 4.1. *Immunotossiċità*

Meta l-effetti osservati waqt studji ta' dożi ripetuti fl-annimali jinkludu bidliet speċifiċi fil-piż ta' l-organi limfatiċi u/jew istoloġiċi u bidliet fiċ-ċellularità ta' tessuti limfojdi, il-mudullun ta' l-għadam jew lewkoċiti periferali, l-investigatur għandu jikkunsidra l-htieġa ta' studji addizzjonali dwar l-effetti tal-prodott fuq is-sistema immuni.

L-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-mument meta l-applikazzjoni tkun mibgħuta għandu jittiehed f'konsiderazzjoni meta jkunu disinjati dawn l-istudji u waqt il-valutazzjoni tar-riżultati tagħhom.

### 4.2. *Proprietajiet mikrobijoloġiċi ta' residwi*

#### 4.2.1. Effetti potenzjali fuq il-flora ta' l-imsaren tal-bniedem

Ir-riskju mikrobijoloġiku ippreżentat minn residwi ta' komposti anti-mikrobiċi għall-flora intestinali umana għandu jkun investigat skond l-istat tat-tagħrif xjentifiku meta l-applikazzjoni tkun mibgħuta.

#### 4.2.2. Effetti potenzjali fuq il-mikro-organizmi użati għall-proċessar industrijali ta' l-ikel

F'xi każi, jista' jkun meħtieġ li jitwettqu testijiet biex ikun determinat jekk residwi jikkawżawx diffikultajiet li jaffettwaw il-proċessi teknoloġiċi fl-ipproċessar industrijali ta' l-ikel.

### 4.3. *Osservazzjonijiet fil-bnedmin*

Għandha tkun provduta informazzjoni li turi jekk il-kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji jintużawx bħala prodotti mediċinali f'terapija umana; jekk dan ikun il-każ, għandu jsir rapport dwar l-effetti kollha osservati (inklużi reazzjonijiet hżiena) fil-bnedmin u dwar il-kawża tagħhom, sal-punt li huma jistgħu jkun importanti għall-istima tal-prodotti mediċinali veterinarji, meta approprijat fid-dawl ta' riżultati ta' provi ta' dokumenti biblijografici; meta kostitwenti tal-prodotti mediċinali veterinarji ikunu huma stess mhux użati jew m'għadhomx jintużaw bħala prodotti mediċinali fit-terapija umana, ir-raġunijiet għandhom ikunu mogħtija.

## 5. **Ekotossiċità**

### 5.1. L-għan ta' l-istudju ta' l-ekotossiċità ta' prodott mediċinali veterinarju huwa li jassessja l-effetti hżiena potenzjali li l-użu tal-prodott jista' jikkawża lill-ambjent u li jidentifika kull miżura prekawżjonarja li tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqsu dawn ir-riskji.

### 5.2. Stima ta' l-ekotossiċità għandha tkun obligatorja għall-kull applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* għal xi prodott mediċinali veterinarju barra minn applikazzjonijiet mibgħuta skond l-artikoli 2(3)(f) u 13(1).

5.3. Din l-istima għandha normalment tinhadem f'żewġ fażijiet.

Fl-ewwel fażi, l-investigatur għandu jagħmel stima ta' kemm l-ambjent ser ikun potenzjalment espost għall-prodott, is-sustanzi attivi tiegħu jew metaboliti rilevanti, filwaqt li jikkonsidra:

- l-ispeċi fil-mira u l-mudell ta' użu propost (per eżempju, medikazzjoni tal-massa jew medikazzjoni ta' annimali individwali),
- il-metodu ta' somministrazzjoni, b'mod partikolari sa fejn probabbilment il-prodott jidhol direttament fis-sistemi ambjentali,
- il-possibiltà ta' l-ekskrezzjoni tal-prodott, is-sustanzi attivi jew metaboliti rilevanti tiegħu fl-ambjent minn annimali ttrattati; persistenza f'ekskrezzjonijiet bħal dawn,
- ir-rimi ta' prodott mhux użat jew għar-rimi.

5.4. Fit-tieni fażi, wara li jkun ikkunsidra kemm kien espost għall-ambjent il-prodott, u l-informazzjoni disponibbli dwar il-proprietajiet fiżiċi/kimiċi, farmakoloġiċi u/jew tossikoloġiċi tal-kompost li għie miksub waqt li kienu għaddejnin it-testijiet u l-provi l-oħra meħtieġa minn din id-Direttiva, l-investigatur għandu imbagħad jikkunsidra jekk aktar investigazzjoni speċifika dwar l-effetti tal-prodott fuq eko-sistemi partikolari tkunx meħtieġa.

5.5. Kif approprijat, aktar investigazzjoni għandha tkun meħtieġa dwar:

- xi jsir minnu u x'jagħmel fil-ħamrija,
- xi jsir minnu u x'jagħmel fl-ilma u l-arja,
- l-effetti fuq organiżmi ta' l-ilma,
- l-effetti fuq organiżmi oħra mhux fil-mira.

Dawn l-investigazzjonijiet addizzjonali għandhom isiru skond il-protokollu tat-testijiet stabbiliti fl-Anness V tad-Direttiva tal-Kunsill 67/548/KEE tas-27 ta' Ġunju 1967 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispozizzjonijiet amministrattivi relatati mal-klassifikazzjoni, imballaġġ u ittikkettjar ta' sustanzi perikolużi <sup>(1)</sup>, jew meta punt ta' tmiem mhuwiex adegwatament kopert b'dawn il-protokollu, skond protokollu oħra magħrufa internazzjonalment dwar il-prodott mediċinali veterinarju u/jew is-sustanza/i attiva/i u/jew il-metaboliti mneħħija mill-ġisem skond kif ikun xieraq. In-numru u t-tipi ta' testijiet u l-kriterji għall-valutazzjoni tagħhom għandhom jiddependu mill-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-mument meta tkun mibghuta l-applikazzjoni.

## Kapitolu II

### Prezentazzjoni ta' dettalji u dokumenti

Bħal f'kull xogħol xjentifiku, id-dokument ta' testijiet ta' sigurtà għandu jinkludi li ġej:

- (a) introduzzjoni li tiddefinixxi s-sugġett, flimkien ma' kull referenzi biblijografiki utli;
- (b) l-identifikazzjoni dettaljata tas-sustanza li tkun qed tiġi riveduta, inklużi:
  - l-isem internazzjonali mhux speċjalizzat (INN),
  - Isem ta' l-Għaqda Internazzjonali dwar Kimika Pura u Applikata (IUPAC),
  - Numru tas-Servizz Kimiku Astratt (SAK),
  - klassifikazzjoni terapewtika u farmakoloġika,
  - sinonimi u abbrevjazzjonijiet,
  - formola strutturali,
  - formola molekulari,
  - piż molekulari,
  - grad ta' impurità,
  - komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva ta' l-impuritàjiet,

<sup>(1)</sup> ĠU L 196, 16.08.1967, pġ. 1. Direttiva kif l-aħhar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 2000/33/KE (ĠU L 136, ta' l-08.06.2000, pġ. 90).

- deskrizzjoni tal-proprjetajiet fiżiċi,
  - punt meta jinhall,
  - punt meta jaghli,
  - pressjoni tal-fwar,
  - solubilità fl-ilma u solventi organiċi espressi f'g/l, b'indikazzjoni ta' temperatura,
  - densità,
  - spettri ta' rifrezzjoni, rotazzjoni, etc;
- (ċ) protokoll dettaljat sperimentali li jagħti r-raġunijiet għal kull tnehhija ta' xi testijiet elenkati hawn fuq, deskrizzjoni tal-metodi, apparat u materjali użati, dettalji ta' l-ispeċi, razza jew tip ta' annimali, minn fejn kienu miksuba, in-numru tagħhom u l-kondizzjonijiet li kienu miżmuma u mitmugħa fihom, u li jiddikjara *inter alia* jekk kienux hielsa minn patoġeni speċifiċi(SPF);
- (d) ir-riżultati kollha miksuba, kemm jekk favorevoli jew mhumiex. Id-data oriġinali għandhom ikunu deskritti f'dettall suffiċjenti biex tippermetti li r-riżultati jkunu valutati kritikament indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur. Bħala spjegazzjoni, ir-riżultati jista' ikollhom magħhom illustrazzjonijiet;
- (e) analiżi statistika tar-riżultati, meta jkun mitlub mill-programm tat-test, u varjazzjoni fid-data;
- (f) diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-sigurtà tas-sustanza, dwar il-margini tas-sigurtà tagħha fl-annimal tat-test u fl-annimal fil-mira u l-effetti sekondarji possibbli, fl-oqsma ta' l-applikazzjoni tiegħu, fuq il-livelli tagħha f'dożi attivi u kull inkompatibilitajiet possibbli;
- (g) deskrizzjoni dettaljata u diskussjoni shiha tar-riżultati ta' l-istudju dwar is-sigurtà ta' residwi fl-ikel, u r-relevanza tagħha għall-valutazzjoni tar-riskji potenzjali pprezentati minn residwi għall-bnedmin. Din id-diskussjoni għandha tkun segwita bi proposti li jiżguraw li kull periklu għall-bniedem ikun eliminat bl-applikazzjoni ta' kriterji ta' stima magħrufa internazzjonalment, per eżempju: l-ebda livell ta' effett osservat fl-annimali, proposti għall-ghażla ta' fattur ta' sigurtà u dwar kemm jista' jittiehed kuljum (ADI);
- (h) diskussjoni shiha dwar kull riskju għal persuni li jkunu qed jippreparaw il-prodott mediċinali jew jissomministraw lill-annimali, segwita bi proposti dwar miżuri adegwati biex jitnaqqsu riskji bhal dawn;
- (i) diskussjoni shiha dwar riskji li l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju taħt il-kondizzjonijiet prattiċi proposti jistgħu johlqu għall-ambjent segwita bi proposti xierqa biex jitnaqqsu riskji bhal dawn;
- (j) l-informazzjoni kollha meħtieġa biex il-kliniċista jiffamiljarizza ruħu kemm jista' jkun ma' l-utilità tal-prodott propost. Id-diskussjoni għandha tkun supplimentata b'suggerimenti dwar l-effetti sekondarji u t-trattament possibbli għal reazzjonijiet tossiċi akuti f'annimali li se jkunu somministrati l-prodott;
- (k) rapport konklussiv ta' espert li jipprovi analiżi kritika dettaljata ta' l-informazzjoni msemmija hawn fuq fid-dawl ta' l-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-mument meta l-applikazzjoni kienet mibgħuta flimkien ma' sommarju dettaljat tar-riżultati kollha tat-testijiet rilevanti dwar sigurtà u referenzi biblijografici preċiżi.

## B. TESTIJIET TA' RESIDWI

### Kapitolu I

#### Eżekuzzjoni ta' testijiet

#### 1. Introduzzjoni

Għall-ghanijiet ta' din id-Direttiva, "residwi" tfisser is-sustanzi attivi kollha jew metaboliti tagħhom li jibqgħu fil-laham jew oġġetti oħra ta' l-ikel prodotti mill-annimal li jkun ingħata il-prodott mediċinali in kwistjoni.

L-ghan li jkunu studjati r-residwi hu li jkun determinat jekk, u jekk iva taħt liema kondizzjonijiet u sa fejn, ir-residwi jippersistix f'oġġetti ta' l-ikel prodotti minn annimali ttrattati u biex ikun żgurat li l-perjodi ta' irtirar ikunu mharsa biex ikun evitat kull periklu għas-saħħa umana u/jew diffikultajiet fl-ipproċessar industrijali ta' oġġetti ta' l-ikel.

Stima tal-periklu minn residwi tinvolvi li jkun stabbilit jekk residwi humiex preżenti fl-annimali ttrattati taħt kondizzjonijiet ta' użu irrakkomandati u li jkunu investigati l-effetti ta' dawk ir-residwi.



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

1. sa fejn, u għal kemm żmien, ir-residwi tal-prodott mediċinali veterinarju jew il-metaboliti tiegħu jippersistu fit-tessuti ta' l-annimali ttrattati jew f'oġġetti ta' l-ikel miksuba minnhom;
2. li biex ikun evitat kull riskju għas-saħħa tal-konsumatur ta' oġġetti ta' l-ikel minn annimali ttrattati, jew dif-fikultajiet fl-ipproċessar industrijali ta' l-oġġetti ta' l-ikel, huwa possibbli li jkunu stabbiliti perjodi realistiċi ta' irtirar li jistgħu jkunu osservati taht kondizzjonijiet prattiċi ta' trobbija tal-bhejjem;
3. li metodi prattiċi analitiċi adattati għall-użu ta' rutina jkunu disponibbli biex tkun verifikata konformità mal-perjodu ta' irtirar.

## 2. **Metabolizmu u kinetiċi residwi**

### 2.1. *Farmakokinetika (assorbiment, distribuzzjoni, bijotrasformazzjoni, ekskrezzjoni)*

L-għan ta' studji farmakokinetiċi dwar residwi ta' prodotti mediċinali veterinarji hu li jkunu valutati l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-bijotrasformazzjoni u l-ekskrezzjoni tal-prodott fl-ispeċi immirata.

Il-prodott finali, jew formolazzjoni li tkun bijoekwivalenti, għandu jkun amministrat lill-ispeċi immirata fid-doża massima irrakkomandata.

B'konsiderazzjoni għall-metodu ta' somministrazzjoni, il-limitu ta' l-assorbiment tal-prodott mediċinali għandu jkun kompletament deskritt. Jekk jirriżulta li l-assorbiment sistemiku tal-prodotti għal applikazzjoni topika huwa negligibbli, aktar studji dwar residwi ma jkunux mehtieġa.

Id-distribuzzjoni tal-prodott mediċinali fl-annimal immirat għandha tkun deskritta; il-possibiltà ta' irbit ta' proteina tal-plasma, jew il-passaġġ għall-halib jew bajd u ta' l-akkumulazzjoni ta' komposti lipofiliċi għandha tkunu ikkunsidrati.

Il-passaġġi għall-ekskrezzjoni tal-prodott mill-annimali immirati għandhom ikunu deskritti. Il-metaboliti prinċipali għandhom ikunu identifikati u karatterizzati.

### 2.2. *Tnaqqis ta' residwi*

L-għanijiet ta' dawn l-istudji, li jkejju r-rata li biha r-residwi jonqsu fl-annimal immirat wara l-aħħar somministrazzjoni tal-prodott mediċinali, huma li jippermettu d-determinazzjoni tal-perjodi ta' l-irtirar.

F'hinijiet differenti wara li l-annimal tat-test irċieva l-aħħar doża tal-prodott mediċinali, il-kwantitajiet ta' residwi preżenti għandhom ikunu determinati b'metodi xierqa fiżiċi, kimiċi jew bijoloġiċi; il-proċeduri tekniċi u l-fiduċja fi, u s-sensittività ta', il-metodi użati għandhom ikunu speċifikati.

## 3. **Metodu analitiku ta' rutina biex jinstabu r-residwi**

Proċeduri analitiċi għandhom ikunu proposti li jstgħu jitwettqu matul eżami ta' rutina u li għandhom livell ta' sensitività hekk li jippermetti vjolazzjonijiet ta' limiti massimi ta' residwi legalment permessi li jkunu skoperti b'ċertezza.

Il-metodu analitiku propost għandu jkun deskritt fid-dettall. Għandu jkun validat u għandu jkun robust biż-żejjed għal użu taht kondizzjonijiet normali ta' monitoraġġ għal residwi ta' rutina.

il-karatteristiċi li għajin għandhom ikunu deskritti:

- speċifiċità,
- akkuratezza, inkluża sensitività,
- preċiżjoni,
- limitu ta' skoperta,
- limitu ta' kwantifikazzjoni,
- prattikabilità u applikabilità taht kondizzjonijiet normali ta' laboratorju,
- suxxettibilità għall-interferenzi.

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

## Kapitolu II

## Prezentazzjoni tad-dettalji u d-dokumenti

Bhal f'kull xogħol xjentifiku, id-dokument dwar it-testijiet ta' residwi għandu jinkludi dawn li ġejjin:

- (a) introduzzjoni li tiddefinixxi s-sugġett, flimkien ma' kull referenza biblijografika utli;
- (b) identifikazzjoni dettaljata tal-medicinal, inkluż:
  - komposizzjoni,
  - purità,
  - identifikazzjoni tal-lott,
  - relazzjonji mal-prodott finali,
  - attività speċifika u radjo-purità ta' sustanzi ittikkettjati,
  - pożizzjoni ta' l-atomi ittikkettjati fil-molekula;
- (c) protokoll sperimentali dettaljat li jagħti r-raġunijiet għal kull tneħħija ta' xi testijiet elenkati hawn fuq, deskrizzjoni tal-metodi, apparat u materjali użati, dettalji ta' l-ispeċi, razza jew tip ta' l-animali, minn fejn ingabu, in-numru tagħhom u l-kondizzjonijiet li fihom kienu miżmuma u mitmugħa;
- (d) ir-riżultati kollha miksuba, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le. Id-data originali għandhom ikunu deskritti f'dettall suffiċjenti biex jippermetti li r-riżultati jkunu jistgħu ikunu valutati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur. Ir-riżultati jista' jkollhom illustrazzjonijiet magħhom;
- (e) analiżi statistika tar-riżultati, meta dan ikun mitlub mill-programm tat-test, u differenzi fl-istess data;
- (f) diskussjoni oggettiva dwar ir-riżultati miksuba, segwita bi proposti dwar limiti massimi ta' residwi għas-sustanzi attivi kontenuti fil-prodott, li jispeċifikaw ir-residwi li jagħmlu marka u t-tessuti fil-mira kkonċernati, u proposti dwar il-perjodi ta'irtirar meħtieġa biex ikun żgurat li l-ebda residwi li jistgħu jkunu ta' hsara għall-konsumaturi ma jkunu preżenti fl-oġġetti ta' l-ikel miksuba minn animali ttrattati;
- (g) rapport konklussiv ta' espert li jagħmel analiżi kritika dettaljata ta' l-informazzjoni msemmija hawn fuq fid-dawl ta' l-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-mument meta l-applikazzjoni tkun mibgħuta flimkien ma' sommarju dettaljat tar-riżultati tat-testijiet tar-residwi u referenzi biblijografici preċiżi.

## PARTI 4

## Testjar ta' qabel u ta' matul il-klinika

Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm ma' l-applikazzjonijiet għal awtorizzazzjonijiet ta' *marketing* skond l-Artikoli 12(3)(j) u 13(1) għandhom jintbagħtu skond id-dispożizzjonijiet ta' din il-parti.

## Kapitolu I

## Htiġijiet pre-klinici

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

## A. FARMAKOLOĠIJA

A.1. *Farmakodinamika*

L-istudju tal-farmakodinamika għandu jimxi fuq żewġ linji distinti:

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

It-tieni, l-investigatur għandu jagħmel stima farmakoloġika totali tas-sustanza attiva, b'referenza speċjali għall-possibiltà ta'effetti sekondarji. B'mod ġenerali, il-funzjonijiet prinċipali għandhom ikunu investigati.

L-investigatur għandu jidentifika l-effett tar-rotta ta' somministrazzjoni, il-formolazzjoni, etc, fuq l-attività farmakoloġika tas-sustanza attiva.

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

It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri *standard*, għandhom ikunu deskritti ftali dettall li jippermetti li jkun riprodotti, u l-investigatur għandu jstabbilixxi l-validità tagħhom. Ir-riżultati sperimentali għandhom jintwew biċ-ċar, u, għal xi tipi ta' testijiet, is-sinifikanza statistika tagħhom għandha tkun ikkwotata.

Sakemm ma jinghatawx raġunijiet validi għall-kuntrarju, kull modifikazzjoni kwantitattiva tar-reazzjonijiet li jirriżultaw minn somministrazzjoni ripetuta tas-sustanza għandhom ikunu investigati wkoll.

Tagħqid mediċinali jista' jkun indikat jew għal raġunijiet farmakoloġiċi jew b'indikazzjonijiet kliniċi. Fl-ewwel każ, l-istudji farmakodinamiċi u/jew farmakokinetiċi għandhom juru dawk l-interazzjonijiet li jistgħu jagħmlu t-tagħqid fih innifsu ta' valur fl-użu kliniku. Fit-tieni każ, meta ġustifikazzjoni xjentifika għat-tagħqid mediċinali tkun imfittxa permezz ta' sperimentazzjoni klinika, l-investigazzjoni għandha tiddetermina jekk l-effetti mistennija mit-tagħqid jistgħux jidhru fl-annimali u, għall-anqas, l-importanza ta' xi reazzjonijiet ħżiena għandha tiġi mistharrġa. Jekk xi tagħqid ikun jinkludi sustanza ġdida attiva, din ta' l-aħħar għandha tkun giet studjata mill-qiegħ.

## A.2. **Farmakokinetika**

Informazzjoni bażika farmakokinetika dwar xi sustanza ġdida attiva tkun ġeneralment utli fil-kuntest kliniku.

Objettivi farmakokinetiċi jistgħu jinqasmu f'żewġ oqsma prinċipali:

- (i) farmakokinetika deskrittiva li twassal għall-valutazzjoni ta' parametri bażiċi bħal tnehhija totali mill-ġisem, volum(i) ta' distribuzzjoni, hin medju ta' residenza, etc;
- (ii) l-użu ta' dawn il-parametri biex tkun investigata r-relazzjoni bejn ir-regolamentazzjoni ta' dożaġġ, plasma u konċentrazzjoni tat-tessuti u effetti farmakoloġiċi, terapewtiċi jew tossiċi.

Fl-ispeċi immirati, studji farmakokinetiċi huma, bhala regola, meħtieġa biex jintużaw drogi bl-akbar effikacija u sigurtà possibbli. Studji bħal dawn huma partikolarment utli biex jgħinu lill-kliniku biex jstabbilixxi regolamentazzjonijiet ta' dożaġġi (rotta u sit tas-somministrazzjoni, doża, intervall bejn doża u oħra, numru ta' somministrazzjonijiet, eċċ) u biex jadottaw regolamentazzjonijiet ta' dożaġġi għal xi diversitajiet fil-popolazzjoni (eż. età, mard). Studji bħal dawn jistgħu jkun aktar effiċjenti f'numru ta' annimali u ġeneralment jipprovdu aktar informazzjoni minn studji klassiċi dwar dożaġġ b'tirazzjoni.

Fil-każ ta' tagħqid ġdid ta' sustanzi magħrufa li ġew investigati skond id-dispożizzjonijiet ta' din id-Direttiva, studji farmakokinetiċi tat-tagħqida fissa mhumiex meħtieġa jekk jista' jkun ġustifikat li s-soamministrazzjoni tas-sustanzi attivi bhala tagħqida fissa ma tbiddilx il-proprietajiet farmakokinetiċi tagħhom.

### A.2.1. **Bijodisponibilità/bioekwivalenza**

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

- meta prodott mediċinali riformolat jitqabbel mal-wiehed eżisenti,
- meta metodu jew rotta ġdida ta' somministrazzjoni jitqabbel ma' wiehed stabbilit,
- fil-każijiet kollha msemmija fl-Artikolu 13(1).

## B. TOLLERANZA FL-ISPEĊI TA' L-ANIMAL FIL-MIRA

L-għan ta' dan l-istudju, li għandu jsir fl-ispeċi kollha ta' annimali li għalihom il-prodott mediċinali jkun maħsub, hu li jitwettqu fl-ispeċi kollha ta' dawn l-annimali provi ta' tolleranza lokali u ġenerali disinjati biex jistabbilixxu dożaġġ tollerat wiesa' biżżejjed biex jippermetti margġni adegwat ta' sigurtà u s-sintomi kliniċi ta' intolleranza bl-użu tar-rotta jew rotot irrakkomandati, sa fejn dan jista' jinkiseb biż-żieda tad-dożaġġ terapewtiku u/jew it-tul tat-trattament. Ir-rapport dwar il-provi għandu jkun fih kemm jista' jkun dettalji ta' l-effetti farmakoloġiċi mistennija u r-reazzjonijiet ħżiena; dawn ta' l-aħħar għandhom ikunu assessjati f'konsiderazzjoni tal-fatt li l-animall użat jista' jkun ta' valur għoli hafna.

Il-prodott mediku għandu jkun somministrat għall-anqas permezz tar-rotta rrikkmandata ta' amministrazzjoni.

## Ċ. REŻISTENZA

Data dwar it-tluġ fil-wiċċ ta' organiżmi reżistenti huma meħtieġa fil-każ ta' prodotti mediċinali użati għall-prevenzjoni jew il-kura ta' mard infettiv jew impetazzjonijiet parassitiċi fl-annimali.

### Kapitolu II

#### Htiġijiet kliniċi

### 1. Prinċipji ġenerali

L-għanijiet ta' provi kliniċi huma li juru jew jissostanzjaw l-effett ta' prodott mediċinali veterinarju wara s-somministrazzjoni tad-dożaġġ irrakkomandat, li jispesifikaw l-indikazzjonijiet u kontra-indikazzjonijiet tiegħu skond l-ispeċi, età, razza u sess, l-istruzzjonijiet dwar l-użu tiegħu, kull reazzjonijiet ħżiena li jista' jkollu u s-sigurtà u t-tolleranza tiegħu f'kondizzjonijiet ta' użu normali.

Sakemm ma jkunx ġustifikat, provi kliniċi għandhom isiru b'annimali ikkontrollati (provi kliniċi ikkontrollati). L-effett miksub għandu jitqabbel ma' placebo jew man-nuqqas ta' trattament u/jew ma l-effett ta' prodott mediċinali awtorizzat magħruf għall-valur terapewtiku tiegħu. Ir-riżultati kollha miksuba, kemm jekk pożittivi u kemm negattivi, għandhom ikunu rrapportati.

Il-metodi użati biex issir id-dijanjozi għandhom ikunu speċifikati. Ir-riżultati għandhom jinħarġu bl-użu ta' kriteriji kliniċi kwantitattivi jew konvenzjonali. Metodi statistiċi adegwati għandhom ikunu użati u ġustifikati.

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

- għall-ammont ta' produzzjoni ta' l-animall,
- għall-kwalità tal-prodott ta' l-animall (kwalitajiet organolettiċi, nutrizzjonali, iġjenici u teknoloġiċi),
- għall-effiċjenza nutrizzjonali u kif jikber l-animall,
- għall-istat ġenerali ta' saħħa ta' l-animall.

Data sperimentali għandhom ikunu konfermati b'data miksuba f'kondizzjonijiet prattiċi fil-qasam.

Billi, dwar indikazzjonijiet terapewtiċi partikolari, l-applikant jista' juri li mhuwiex kapaci jipprovi data komprensivi dwar l-effett terapewtiku minħabba li:

- (a) l-indikazzjonijiet li għalihom il-prodott mediċinali in kwistjoni huma maħsuba narawhom hekk rament li l-applikant ma jistax b'mod raġjonevoli jkun mistenni li jipprovi evidenza komprensiva;
- (b) fl-istat preżenti tat-tagħrif xjentifiku, informazzjoni komprensiva ma tistax tingħata;

L-awtorizzazzjoni ta' *marketing* tista' tingħata biss bla hsara għall-kondizzjonijiet li ġejjin:

- (a) il-prodott mediċinali in kwistjoni għandu jingħata fuq preskrizzjoni veterinarja biss u jista', f'xi każi, ikun amministrat biss taht sorveljanza veterinarja stretta;
- (b) il-karta ta' ġol-pakkett u informazzjoni oħra għandhom jiġbdu l-attenzjoni tal-veterinarju għall-fatt li, f'ċerti aspetti speċifikati, id-dettalji disponibbli dwar il-prodott mediċinali in kwistjoni għandhom mhumieħ kompluti.

## 2. Eżekuzzjoni tal-provi

Il-provi kollha kliniċi veterinarji għandhom ikunu mwettqa skond protokoll shiħ u maħsub ta' prova dettaljata li għandu jkun reġistrat bil-kitba qabel ma tibda l-prova. Il-ġid ta' l-annimali użati fil-provi għandu jkun bla ħsara għas-sorveljanza veterinarja u għandu jittiehed totalment f'konsiderazzjoni waqt l-elaborazzjoni ta' kull protokoll ta' prova u matul il-perjodu tat-twettieq tal-prova.

Proċeduri sistematiki, miktuba u stabbiliti minn qabel dwar l-organizzazzjoni, twettieq, ġbir ta' data, dokumentazzjoni u verifikazzjoni ta' provi kliniċi għandhom ikunu meħtieġa.

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

Sakemm il-prova ma ssirx b'disinn għama, id-dispożizzjonijiet ta' l-Artikoli 58, 59 u 60 dwar l-ittikkettjar ta' prodotti mediċinali veterinarji għandhom japplikaw b'analoġija għall-ittikkettjar ta' formolazzjonijiet maħsuba għall-użu fi provi kliniċi veterinarji. Fil-każijiet kollha, il-kliem "għall-użu fi provi veterinarji kliniċi biss" għandhom jidher b'mod prominenti u li ma jithassarx fuq it-tikketti.

### Kapitolu III

#### *Detalji u dokumenti*

Bħal f'kull xogħol xjentifiku, id-dokument dwar l-effikaċja għandu jinkludi introduzzjoni li tiddefinixxi s-suġġett flimkien ma' kull dokumentazzjoni biblijografika utli.

Kull dokumentazzjoni tal-klinika u ta' qabel għandha tkun dettaljata biżżejjed biex tippermetti li tittiehed deċiżjoni oġġettiva. L-istudji u l-provi kollha jridu jkunu rrapportati, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le għall-applikant.

## 1. Reġistrazzjonijiet ta' osservazzjonijiet prekliniċi

Kull meta possibbli, għandhom jingħataw dettalji tar-rizultati ta':

- (a) testijiet li juru azzjonijiet farmakoloġiċi;
- (b) testijiet li juru l-mekkaniżmi farmakoloġiċi li kkaġunaw l-effetti terapewtiċi;
- (c) testijiet li juru il-proċessi prinċipali farmakokinetiċi.

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

Barra minn hekk id-dettalji li ġejjin għandhom ikunu provduti fl-istudji prekliniċi kollha:

- (a) sommarju;
- (b) protokoll sperimentali dettaljat li jagħti deskrizzjoni tal-metodi, apparat u materjali użati, dettalji bħal l-ispeċi, l-età, il-piż, is-sess, in-numru, ir-razza jew tip ta' l-annimali, l-identifikazzjoni ta' l-annimali, id-doża, ir-rotta u l-iskeda tas-somministrazzjoni;
- (c) analiżi statistika tar-rizultati meta relevanti;
- (d) diskussjoni oġġettiva dwar ir-rizultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott.

It-tneħħija totali jew parzjali ta' dawn id-data għandha tkun spjegata.

### 2.1. Reġistrazzjonijiet ta' osservazzjonijiet kliniċi

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

Id-dettalji mogħtija għandhom ikunu fil-forma li ġejja:

- (a) isem, indirizz, funzjoni u kwalifiki ta' l-investigatur responsabbli;
- (b) post u data tat-trattament; isem u indirizz ta' sid l-annimali;

- (c) dettalji tal-protokoll tal-prova li jagħti deskrizzjoni tal-metodi użati, inklużi metodi ta' saltwarjetà u *blinding*, dettalji bħar-rotta ta' somministrazzjoni, skeda ta' somministrazzjoni, id-doża, l-identifikazzjoni ta' annimali tal-prova, speċi, razze u tipi, età, piż, sess, status fiżjologiku;
- (d) metodu ta' trobbija u għalf, li jiddikjara l-komposizzjoni ta' l-għalf u n-natura u l-kwantità ta' kull addittivi fl-ikel;
- (e) storja tal-każ (dettaljata kemm jista' jkun), okkorrenza u kors ta' kull mard inter-korrenti;
- (f) dijanjozi u meżzi użati biex saret;
- (g) sintomi u severità tal-marda, jekk possibbli skond kriterji konvenzjonali;
- (h) l-identifikazzjoni preċiża tal-formolazzjoni tal-prova klinika użata fil-prova;
- (i) dożaġġ tal-prodott mediċinali, metodu, rotta u frekwenza ta' somministrazzjoni u prekawzjonijiet, jekk ikun hemm, mehuda waqt is-somministrazzjoni (kemm iddum l-injezzjoni, eċċ.);
- (j) kemm iddum il-kura u l-perjodu ta'osservazzjoni ta' wara;
- (k) id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali (barra minn dak li jkun qed jiġi studjat) li jkunu ġew somministrati waqt il-perjodu ta' eżami, jew qabel jew fl-istess hin mal-prodott tat-test, u fil-każ ta' l-aħhar, dettalji dwar l-interazzjonijiet osservati;
- (l) ir-riżultati kollha tal-provi kliniċi (inklużi riżultati mhux favorevoli jew negattivi) b'dikjarazzjoni shiha ta' l-osservazzjonijiet kliniċi u r-riżultati tat-testijiet oġġettivi ta' l-attività (analizi fil-laboratorju, testijiet fiżjoloġiċi), meħtieġa biex tkun valutata l-applikazzjoni; it-tekniki użati jridu jkun speċifikati, u s-sinifikat ta' kull varjazzjoni fir-riżultati spjegat (eż. varjazzjoni fil-metodu, varjazzjoni bejn individwi jew l-effetti tal-medikazzjoni); il-wiri ta' l-effett farmakodinamiku fl-annimali m'għandux fih innifsu jkun biżżejjed biex jiġġustifika konkluzjonijiet dwar kull effett terapewtiku;
- (m) id-dettalji kollha dwar effetti mhux maħsuba, kemm jekk hżiena jew le, u dwar kull miżuri mehuda b'konsegwenza; ir-relazzjoni kawża-u-effett għandha tkun investigata jekk ikun possibbli;
- (n) l-effett tal-prestazzjoni ta' l-annimali (eż. jekk ibidux, jagħmlux ħalib u jiffunzjonawx riproduttivament);
- (o) effetti fuq il-kwalità ta' l-oġġetti ta' l-ikel miħsuba minn annimali trattati, partikolarment fil-każ ta' prodotti mediċinali maħsuba għall-użu bħala stimulant għall-prestazzjoni;
- (p) konkluzjoni dwar kull każ individwali jew, fil-każ ta' trattament kollettiv, dwar kull każ kollettiv.

Tneħhija ta' item wiehed jew aktar (a) sa (p) għandha tkun ġustifikata.

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jagħmel l-arranġamenti kollha meħtieġa biex jiżgura li d-dokumenti oriġinali, li ffurmaw il-bażi tad-data li nġhataw, jinżammu għall-anqas għal hames snin wara li l-prodott mediċinali veterinarju ma jkunx aktar awtorizzat.

## 2.2. Sommarju u konkluzjonijiet ta' l-osservazzjonijiet kliniċi

Dwar kull prova klinika, l-osservazzjonijiet kliniċi għandhom ikunu miġbura f'sinopsi tal-provi u r-riżultati tagħhom, li jindikaw partikolarment:

- (a) in-numru ta' kontrolli, in-numru ta' annimali ttrattati individwalment jew kollettivament, b'dettalji skond l-ispeċi, razza jew tip, età u sess;
- (b) in-numru ta' annimali rtirati qabel iż-żmien tal-provi u r-raġunijiet għal dan l-irtirar;
- (c) fil-każ ta' annimali tal-kontroll, jekk:
  - irċevewx l-ebda trattament;
  - irċevewx placebo;
  - irċevewx xi prodott mediċinali awtorizzat iehor ta'effett magħruf;
  - irċevewx is-sustanza attiva taht investigazzjoni f'formolazzjoni differenti jew b'rotta differenti;

- (d) il-frekwenza tar-reazzjonijiet ħżiena osservati;
- (e) osservazzjonijiet dwar l-effett fuq il-funzjonament (eż. ibidx bajd, jipproduċix ħalib, jiffunzjonax riproduttivament u xi kwalitàta' ikel jipproduċi);
- (f) dettalji dwar annimali tat-test li jistgħu jkunu friskju akbar minhabba l-età tagħhom, il-mod ta' kif jitrabew u jingħalfu, jew l-għan li għalih huma magħmula, jew annimali li l-kondizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom titlob konsiderazzjoni speċjali;
- (g) valutazzjoni statistika tar-riżultati, meta dan ikun mitlub mill-programm tat-test.

Fl-aħħar, l-investigatur għandu jasal għal konklużjonijiet ġenerali mill-evidenza sperimentali, u jagħti l-opinjoni tiegħu dwar in-nuqqas ta' periklu ta' prodott mediċinali taht il-kondizzjonijiet proposti għall-użu, l-effett terapewtiku tiegħu u kull informazzjoni utli relatata ma' indikazzjonijiet u kontra-indikazzjonijiet, dożaġġ u tul medju tat-trattament u meta approprijat, kull interazzjoni osservata ma' prodotti mediċinali ohra jew addittivi ta' l-ikel kif ukoll kull prekawzjoni speċjali li għandha tittiehed waqt it-trattament u s-sintomi kliniċi ta' dożaġġ eċċessiv.

Fil-każ ta' prodotti ta' tagħqida fissa, l-investigatur għandu wkoll jiġbed konklużjonijiet dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott meta pparagunat ma' l-amministrazzjoni separata tas-sustanzi attivi involuti.

### 3. Rapport konklussiv ta' l-espert

Ir-rapport konklussiv ta' l-espert għandu jipprovi analiżi kritika dettaljata tad-dokumentazzjoni kollha preklinika u klinika fid-dawl ta' l-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-mument meta l-applikazzjoni tkun mibghuta flimkien ma' sommarju dettaljat tar-riżultati tat-testijiet u l-provi mibghuta u referenzi preċiżi biblijografiċi.

## TITOLU II

### ***Htiġijiet għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi***

Bla hsara għall-htiġijiet speċifiċi preskritti fil-legislazzjoni tal-Komunità dwar il-kontroll u l-qerda ta' mard ta' l-annimali, il-htiġijiet li ġejjin għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi.

## PARTI 5

### **Sommarju tad-dokument**

#### A. DATA AMMINISTRATTIVI

Il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku li huwa s-sugġett ta' l-applikazzjoni għandu jkun identifikat bl-isem u bl-isem tas-sustanzi attivi, flimkien mal-qawwa u l-forma farmaċewtika, il-metodu u r-rotta ta' somministrazzjoni, u b'deskrizzjoni tal-preżentazzjoni finali għall-bejgħ tal-prodott.

L-isem u l-indirizz ta' l-applikant għandhom ikunu mogħtija, flimkien ma l-isem u l-indirizz tal-manifattur u s-siti involuti fl-istadji differenti tal-manifattura (inkluż il-manifattur tal-prodott lest u l-manifatturi/i tas-sustanza/i attiva/i u meta relevanti l-isem u l-indirizz ta' l-importatur.

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

Mehmuża mad-data amministrattivi għandu jkun hemm kopji ta' inkartament li juri li l-manifattur huwa awtorizzat biex jipproduċi prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, kif definit fl-Artikolu 44 (b'deskrizzjoni qasira tas-sit tal-produzzjoni). Barra minn hekk, il-lista ta' organiżmi li jgħaddu mill-idejn fis-sit tal-produzzjoni għandha tingħata.

L-applikant għandu jibgħat lista ta' pajjiżi li fihom l-awtorizzazzjoni tkun ingħatat, kopji tas-sommarji kollha tal-karatteristiċi tal-prodott skond l-Artikolu 14 kif approvat mill-Istati Membri u lista ta' pajjiżi li fihom applikazzjoni tkun giet mibghuta.

#### B. SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

Barra minn hekk l-applikant għandu jipprovi kampjun jew kampjuni jew oġġetti finta wiehed jew aktar tal-preżentazzjoni għall-bejgħ tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, flimkien ma' karta ta' gol-pakkett, meta din tkun meħtieġa.

## Ċ. RAPPORTI TA' L-ESPERTI

Skond l-Artikolu 15(2) u (3) rapporti ta' l-esperti għandhom jingħataw dwar kull aspekt tad-dokumentazzjoni.

Kull rapport ta' espert għandu jikkonsisti fi valutazzjoni kritika tat-testijiet diversi u/jew provi, li twettqu skond din id-Direttiva, u jagħti l-informazzjoni kollha rilevanti għall-valutazzjoni. L-espert għandu jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk ingħatawx garanziji suffiċjenti dwar il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott ikkonċernat. Sommarju fattwali mhux biżżejjed.

Id-data kollha importanti għandhom jingħabru f'sommarju f'appendiċi għar-rapport ta' l-espert, possibbilment f'forma ta' skeda jew grafika. Ir-rapport ta' l-espert u s-sommarji għandu jkun fihom referenzi preċiżi għall-informazzjoni li jkun hemm fid-dokumentazzjoni prinċipali.

Kull rapport ta' espert għandu jkun preparat minn persuna adegwatament kwalifikata u ta' esperjenza. Għandu jkun iffirmit u datat mill-espert, u meħmuż mar-rapport għandu jkun hemm informazzjoni fil-qosor dwar l-isfond edukattiv, taħriġ u esperjenza fuq ix-xogħol ta' l-espert. Ir-relazzjoni professjonali ta' l-espert ma' l-applikant għandha tkun dikjarata.

## PARTI 6

### Testijiet analitiċi (fiżiko-kimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi) ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi

Il-proċeduri tat-testijiet kollha għandhom jikkorrispondu ma' l-istat tal-progress xjentifiku fil-mument u għandhom ikunu proċeduri validati; riżultati ta' l-istudji ta' validazzjoni għandhom ikunu provduti.

Il-proċeduri kollha tat-testijiet għandhom ikunu preċiżament dettaljati biżżejjed biex ikunu riproducibbli f'testijiet ta' kontroll, magħmula fuq talba ta' l-awtorità kompetenti; kull apparat speċjali u tagħmir li jista' jintuża għandu jkun deskritt f'dettall adegwat, possibbilment flimkien ma' dijagramma. Il-formoli tar-reagenti tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati, jekk ikun meħtieġ, bil-metodu ta' manifattura. Fil-każ ta' proċeduri tat-testijiet inklużi fil-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopea ta' Stat Membru, din id-deskrizzjoni tista' tinbidel ma' referenza dettaljata għall-farmakopei in kwistjoni.

#### A. DETTALJI KWALITATTIVI U KWANTITATTIVI TAL-KOSTITWENTI

Il-dettalji u d-dokumenti li jrid ikun hemm ma' l-applikazzjonijiet għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*, skond l-Artikolu 12(3)(ċ), għandhom ikunu mibgħuta skond il-htigijiet li ġejjin.

##### 1. Dettalji kwalitattivi

"Dettalji kwalitattivi" tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tfisser id-denominazzjoni jew deskrizzjoni ta':

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

Dawn id-dettalji għandhom ikunu supplimentati b'kull data rilevanti dwar il-kontenitur u, fejn xieraq, il-mod ta' kif jingħalaq, flimkien ma' dettalji dwar xi għodda li bihom il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku ser jintuża jew ikun amministrat u li jitwasslu mal-prodott mediċinali.

##### 2. It-"terminoloġija tas-soltu", li għandha tintuża biex ikunu deskritti l-kostitwenti ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, għandha tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet l-oħra ta' l-Artikolu 12(3)(ċ):

- dwar sustanzi li jidhru fil-*Farmakopea Ewropea* jew, fin-nuqqas ta'dan, fil-farmakopei nazzjonali ta' wieħed mill-Istati Membri, it-titolu ewlieni tal-monografu in kwistjoni, li għandu jkun obbligatorju għas-sustanzi kollha, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata,



- fil-każ ta' sustanzi oħra, l-isem internazzjonali mhux speċjalizzat rikkmandat mill-Organizzazzjoni Dinja tas-Sahha, li jista' jkun flimkien ma' ismijiet mhux speċjalizzati oħra jew, fin-nuqqas ta' dan, id-denominazzjoni eżatta xjentifika; sustanzi li m'għandhomx isem internazzjonali mhux speċjalizzat jew denominazzjoni xjentifika eżatta għandhom ikunu deskritti minn dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex kienu preparati, supplimentata, meta appropjat, b'dettalji rilevanti oħra,
- dwar materja koloranti, denominazzjoni bil-kodiċi "E" assenjat lilhom fid-Direttiva 78/25/KEE.

### 3. Dettalji kwantitattivi

Biex jingħataw id-"dettalji kwantitattivi" tas-sustanzi attivi ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, huwa meħtieġ li kull meta possibbli jkun speċifikat in-numru ta' organiżmi, il-kontenut speċifiku ta' proteini, il-massa, in-numru ta' Unitajiet Internazzjonali (UI) jew unitajiet ta' attività bijoloġika, jew kull unità ta' dożaġġ jew volum, u b'konsiderazzjoni għall-awżiljari u għall-kostitwenti ta' l-eċċipjenti, il-massa jew il-volum ta' kull wiehed minnhom, u billi jithalla spazju għad-dettalji provduti fit-taqsimha B.

Meta Unità Internazzjonali ta' attività bijoloġika tkun giet definita, din għandha tintuża.

L-unitajiet ta' attività bijoloġika li għalihom ma jeżistu l-ebda data pubblikati għandhom ikunu espressi b' mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività ta' l-ingredjenti, eż. billi jitniżżel l-effett immunoloġiku li fuqu l-metodu biex ikun determinat id-dożaġġ huwa bbażat.

### 4. Farmaċewtiċi ta' l-iżvilupp

Għandha tingħata spjegazzjoni dwar il-komposizzjoni, il-komponenti u l-kontenituri, appoġġjata b'informazzjoni xjentifika dwar farmaċewtiċi ta' l-iżvilupp. L-eċċess, b'ġustifikazzjoni għalih, għandu jkun iddikjarat. L-effikaċja ta' kull sistema preservattiva għandha tintwera.

#### B. DESKRIZZJONI TAL-METODU TA' MANIFATTURA TAL-PRODOTT LEST

Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura li tkun ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(d), għandha tkun abbozzata b' mod li jagħti deskrizzjoni adegwata tan-natura ta' l-operazzjonijiet użati.

Għal dan il-ghan id-deskrizzjoni għandha tinkludi minn ta' l-anqas:

- l-istadji diversi ta' manifattura (inkluzi proċeduri ta' purifikazzjoni) biex tkun tista' ssir stima tar-riproducibilità tal-proċedura tal-manifattura u tar-riskji ta' effetti ħżiena fuq il-prodotti lesti, bħal kontaminazzjoni mikrobijoloġika,
- fil-każ ta' manifattura kontinwa, id-dettalji kollha dwar prekawzjonijiet mehuda biex tkun żgurata l-omoġeneità u l- ta' kull lott tal-prodott lest,
- referenza għas- li ma jistgħux ikunu rkuprati matul il-manifattura,
- id-dettalji tat-tahlit, bil-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha użati,
- dikjarazzjoni l-istadju tal-manifattura li fih isir it-tehid ta' kampjuni għat-testijiet ta' kontroll ta' waqt il-proċess.

#### Ċ. PRODUZZJONI U KONTROLL TA' MATERJALI TAL-BIDU

Għall-ghanijiet ta' dan il-paragrafu "materjali tal-bidu" tfisser il-komponenti kollha użati fil-produzzjoni ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku. Meżzi ta' kulturi użati fil-produzzjoni ta' sustanzi attivi huma ikkunsidrati bħala materjal wiehed tal-bidu.

Fil-każ ta':

- sustanza attiva mhux deskritta fil-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopei ta' Stat Membru, jew
- sustanza attiva deskritta fil-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopea ta' Stat Membru meta tkun ippreparat b'metodu li jista' jhalli impuritajiet mhux imsemmija fil-monografu tal-farmakopea u li għalih il-monografu huwa inappropjat biex jikkontrolla adegwatament il-kwalitàteghu,

li tkun manifatturata minn persuna differenti mill-applikant, dan ta' l-ahhar jista' jirringa għal deskrizzjoni dettaljata tal-metodu ta' produzzjoni, tal-kwalità-kontroll waqt il-manifattura u tal-proċess ta' validazzjoni biex tiġi mgħoddija direttament mill-manifattur tas-sustanza attiva lill-awtoritajiet kompetenti. F'dan il-każ, il-manifattur għandu jagħti lill-applikant id-data kollha li jistgħu ikunu meħtieġa biex dan ta' l-ahhar jieħu responsabbiltà għall-prodott mediċinali. Il-manifattur għandu jikkonferma bil-miktub lill-applikant li hu ser jiżgura l-konsistenza minn lott għal lott u li ma jimmodifikax il-proċess tal-manifattura jew l-ispeċifikazzjonijiet mingħajr ma jinforma lill-applikant. Dokumenti u dettalji li jappoġġjaw l-applikazzjoni għal din il-bidla għandhom jingħataw lill-awtoritajiet kompetenti.

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(i) u (j) l-Artikolu 13(1) għandhom jinkludu r-riżultati tat-testijiet dwar il-kwalità-komponenti użati u għandhom jintbagħtu skond id-dispożizzjonijiet li ġejjin.

## 1. Materjali tal-bidu elenkati fil-farmakopei

Il-monografi tal-*Farmakopea Ewropea* għandhom ikunu applikabbli għas-sustanzi kollha li jidhru fiha.

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

Komponenti li jissodisfaw il-htigijiet tal-*Farmakopea Ewropea* jew tal-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri għandhom ikunu kkunsidrati li jaqblu biżżejjed ma' l-Artikolu 12(3)(i). F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi analitiċi tista' tinbidel f'referenza dettaljata għall-farmakopea in kwistjoni.

Referenza għall-farmakopei ta' pajjiżi terzi tista' tkun permessa f'każijiet fejn is-sustanza ma tkunx deskritta la fil-*Farmakopea Ewropea* u l-anqas fil-farmakopei nazzjonali ikkonċernati; f'dak il-każ il-monografu għandu jkun miqiegħut, flimkien ma' traduzzjoni, meta jkun meħtieġ, li għaliha l-applikant għandu jkun responsabbli.

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

Il-testijiet ta' rutina magħmula fuq kull lott ta' materjali tal-bidu jridu jkun kif dikjarati fl-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*. Jekk testijiet barra minn dawk imsemmija fil-farmakopei ikunu użati, għandha tingħata prova li l-materjali tal-bidu jissodisfaw il-htigijiet ta' dik il-farmakopea.

F'każijiet meta speċifikazzjoni jew dispożizzjonijiet oħra f'monografu tal-*Farmakopea Ewropea* jew fil-farmakopei nazzjonali ta' Stat Membru jistgħu ma jkunux biżżejjed biex jiżguraw il-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet mill-applikant aktar approprijati għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*.

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jinfurmaw lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea in kwistjoni. L-applikant għall-awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandu jipprovi lill-awtoritajiet ta' dik il-farmakopea bid-dettalji ta' l-allegata insuffiċjenza u l-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali applikati.

F'każijiet meta materjal tal-bidu ma jkunx deskritt la fil-*Farmakopea Ewropea* u l-anqas fil-farmakopei ta' Stat Membru, konformità mal-monografu tal-farmakopea ta' pajjiż terz tista' tiġi aċċettata; f'dawn il-każijiet, l-applikant għandu jibgħat kopja tal-monografu flimkien meta meħtieġ mal-validazzjoni tal-proċeduri tat-test li jkun hemm fil-monografu u bi traduzzjoni fejn xieraq. Għall-ingredjenti attivi, wirja ta' l-abbiltà tal-monografu li jikkontrolla adegwatament il-kwalitàgħom għandha tkun ipprezentata.

## 2. Materjali tal-bidu mhux elenkati fil-farmakopei

### 2.1. Materjali tal-bidu ta' oriġini bijoloġika

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

Kull meta possibbli, produzzjoni ta' vaċċini għandha tkun bażata fuq sistema ta' lott ta' żrieragħ u fuq banek stabbilti ta' ċelluli. Għall-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jikkonsistu f'serum, l-oriġini, is-saħħa generali u l-istatus immunoloġiku ta' l-annimali li jipproduċu għandhom ikunu indikati; riżorsi definiti ta' materjali oriġinali għandhom ikunu użati.

L-oriġini u l-istorja ta' materjali tal-bidu għandhom ikunu deskritti u dokumentati.

Għall-materjali tal-bidu ġenetikament diżinjati din l-informazzjoni għandha tkun tinkludi dettalji bħad-deskrizzjoni taċ-ċelluli tal-bidu jew stratti, il-kostruzzjoni tal-vettur ta' espressjoni (isem, oriġini, funzjoni tar-replika, promotur ta' dak li jgħawwi u elementi regolari oħra), kontroll tas-sekwenza tad-DNA jew RNA effettivament inserita, sekwenzi oligonukleotidiċi ta' vettur plazmidu fiċ-ċelluli, plazma wżata għall-*cotransfection*, ġeni miżjuda jew imnaqqa propjetajiet bijoloġiċi tal-kostruzzjoni finali u l-ġeni espressi, numru tal-kopja u stabbiltà ġenetika.

Materjali dwar żerriegħa, inklużi banek taċ-ċelluli u serum nej għall-produzzjoni anti-serum għandhom ikunu ttestjati għal aġenti identifikanti u aċċidentali.

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

- dettalji dwar il-sorsi tal-materjali,
- dettalji dwar kull proċessar, purifikazzjoni u inattivazzjoni applikata, b'data dwar il-validazzjoni ta' dawn il-proċessi u kontrolli ta' waqt il-proċessi,
- dettalji dwar kull test għal kontaminazzjoni magħmul fuq kull lott tas-sustanza.

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

Meta jintużaw banek taċ-ċelluli, il-karatteristiċi taċ-ċelluli għandhom ikunu murija li baqgħu mhux mibdula sa l-għola livell ta' passaggġ użat għall-produzzjoni.

Għall-vaċċini hajjin attenwanti, prova ta' l-istabilità tal-karatteristiċi attenwanti taż-żerriegħa għandha tingħata.

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

## 2.2. Materjali tal-bidu ta' oriġini mhux bijoloġika

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

- l-isem tal-materjal tal-bidu li jissodisfa l-htigijiet ta' punt 2 tat-Taqsima A għandu jkun supplimentat b'kull sinonimi kummerċjali jew xjentifiċi,
- id-deskrizzjoni tal-materjali tal-bidu, preskritta f'forma simili għal dik użata f'oġġett deskrittiv fil-Farmakopea Ewropea,
- il-funzjoni tal-materjal tal-bidu,
- metodi ta' identifikazzjoni,
- il-purità għandha tkun deskritta f'relazzjoni mas-somma totali ta' impurità li ma jistgħux jitbassru, speċjalment dawk li jista' jkollhom effett perikoluż u, jekk ikun meħtieġ, dawk li, b'kunsiderazzjoni għat-tagħqid ta' sustanzi li għalihom l-applikazzjoni tirreferi, jistgħu jaffettwaw hażin l-istabilità ta-prodott mediċinali jew jgħawwġu r-riżultati analitiċi. Deskrizzjoni qasira għandha tingħata dwar it-testijiet li jkunu saru biex tkun stabbilita l-purità ta' kull lott tal-materjali tal-bidu,
- kull prekawzjonijiet speċjali li jistgħu jkunu meħtieġa waqt il-ħażna tal-materjal tal-bidu u, jekk ikun meħtieġ, il-ħajja fil-ħażna għandha tkun mogħtija.

## D. MIŻURI SPEĊIFIĊI DWAR IL-PREVENZJONI TAT-TRASMISSJONI TA' ENĊEFALOPATIJI SPONGIFORMI TA' L-ANIMALI

L-applikant għandu juri li l-prodott mediċinali veterinarju huwa manifatturat skond in-Nota ta' Gwida dwar it-tnaqqis tar-riskju li jiġu trasmessi enċefalopatiji spongiformi ta' l-animali permezz ta' prodotti mediċinali veterinarji u l-aġġornamenti tagħha, pubblikati mill-Kummissjoni Ewropea fil-Volum 7 tal-pubblikazzjoni tagħha "Ir-regoli dwar prodotti mediċinali veterinarji fil-Komunità Ewropea".

## E. TESTIJET TA' KONTROLL WAQT IL-PRODUZZJONI

1. Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*, skond l-Artikolu 12(3)(i) u (j) u l-Artikolu 13(1), għandhom jinkludu dettalji dwar it-testijiet ta' kontroll li jsiru fuq prodotti intermedjarji biex tkun verifikata l-konsistenza tal-proċess tal-produzzjoni u l-prodott finali.

2. Għal vaċċini inattivati jew ditossifikati, inattivazzjoni jew ditossifikazzjoni għandhom ikunu ttestjati waqt kull hidma ta' produzzjoni immedjatament wara l-proċess ta' inattivazzjoni jew ditossifikazzjoni.

#### F. TESTIJET TA' KONTROLL TAL-PRODOTT LEST

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(i) u (j) u l-Artikolu 13(1), għandhom jinkludu dettalji dwar testijiet ta' kontroll fuq prodott lest. Fejn jeżistu monografi approprijati, jekk proċeduri ta' testijiet u limiti barra minn dawk imsemmija fil-monografi tal-*Farmakopea Ewropea*, jew fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopei nazzjonali ta' Stat Membru, huma użati, għandha tingħata prova li l-prodott lest għandu, jekk ittestjat skond dawn il-monografi, jissodisfa l-htigijiet ta' kwalità ta' dik il-farmakopea għall-forma farmaceutika ikkonċernata. L-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* għandha telenka dawk it-testijiet li jitwettqu fuq kampjuni rappreżentattivi ta' kull lott ta' prodott lest. Il-frekwenza tat-testijiet li ma jitwettqux fuq kull lott għandha tkun iddikjarata. Limiti ta' rilaxxament għandhom ikunu indikati.

#### 1. Karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest

Xi testijiet tal-karatteristiċi ġenerali ta' prodott għandhom ikunu inkluzi mat-testijiet fuq il-prodott lest, ukoll jekk ġew imwettqa matul il-proċess tal-manifattura.

Dawn it-testijiet għandhom, meta applikabbli, jirrelataw għall-kontroll ta' mases medji u devjazzjonijiet massimi, għal testijiet mekkaniċi, fiżiċi, kimiċi jew mikrobijoloġiċi, għal karatteristiċi fiżiċi bħal densità, pH, indici rifrattiv, eċċ. Għal kull waħda minn dawn il-karatteristiċi, speċifikazzjonijiet, b'limiti fiduċjarji approprijati, għandhom ikunu stabbiliti mill-applikant f'kull każ partikolari.

#### 2. Identifikazzjoni u stima tas-sustanza/i attiva/i

Għat-testijiet kollha, id-deskrizzjoni tat-tekniki għall-analiżi tal-prodott lest għandha tkun ipprezentata f'dettall suffiċjentement preċiż, biex ikunu jistgħu jiġu riprodotti immedjatament.

L-istima ta' attività bijoloġika tas-sustanza/i attiva/i għandha ssir jew f'kampjun rappreżentattiv mill-lott ta' produzzjoni jew f'numru ta' unitajiet ta' dożaġġ analizzati individwalment.

Meta meħtieġ, test speċifiku għall-identifikazzjoni għandu jitwettaq ukoll.

Fxi każijiet eċċezzjonali meta stima tas-sustanzi attivi li huma numerużi hafna jew preżenti f'ammonti baxxi hafna jinneċessitaw investigazzjoni komplikata li tkun diffiċli biex issir għal kull lott ta' produzzjoni, l-istima ta' wiehed jew aktar sustanzi attivi fil-prodott lest tista' titneħħa, bil-kondizzjoni espressa li dawn l-istimi isiru fi stadji intermedjarji kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-produzzjoni. Dan ir-rilaxxament ma jstax ikun estiz għall-karatterizzazzjoni tas-sustanzi ikkonċernati. Din it-teknika simplifikata għandha tkun supplimentata b'metodu ta' valutazzjoni kwantitattiva, li jippermetti lill-awtorità kompetenti li tivverifika li l-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku ikun skond il-formola wara li jkun tqiegħed fis-suq.

#### 3. Identifikazzjoni u stima ta' awżiljari

Sa fejn ikunu disponibbli proċeduri ta' testijiet, il-kwantità u n-natura ta' l-awżiljarju u l-komponenti tiegħu għandhom ikunu verifikati fil-prodott lest.

#### 4. Identifikazzjoni u stima tal-komponenti ta' eċċipjenti

Sa fejn meħtieġ, l-eċċipjent(i) għandu/hom għall-inqas ikunu suġġetti għal testijiet ta' identifikazzjoni.

Il-proċedura tat-test proposta għall-identifikazzjoni ta' materji koloranti għandha tippermetti biex issir verifika li materji bħal dawn huma permessi skond id-Direttiva 78/25/KEE.

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

#### 5. Testijiet dwar sigurtà

Barra mir-riżultati mibgħuta skond Parti 7 ta' dan l-Anness, għandhom jintbagħtu dettalji dwar testijiet ta' sigurtà. Dawn it-testijiet għandhom preferibbilment ikunu studji dwar dożaġġ eċċessiv mill-anqas f'wahda mill-ispeċi fil-mira l-aktar sensitivi u mill-anqas fir-rotta rrikmandata ta' somministrazzjoni li tohloq l-akbar riskju.

#### 6. Testijiet dwar sterilità u purità

Testijiet approprijati biex juru l-assenza ta' kontaminazzjoni minn aġenti aċċidentali jew minn sustanzi oħra għandhom jitwettqu skond in-natura tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku, il-metodu u l-kondizzjonijiet tal-manifattura.

#### 7. Inattivazzjoni

Meta applikabbli, test li jivverifika l-inattivazzjoni għandu jitwettaq fuq il-prodott fil-kontenitur finali.

#### 8. Umdità residwali

Kull lott ta' prodotti li jofilizzati għandu jkun ittestjat għall-umidità residwali.

#### 9. Konsistenza minn lott għal lott

Biex ikun żgurat li l-effikaċja tal-prodott tkun riproducibbli minn lott għal lott u biex tintwera konformità ma' l-ispeċifikazzjonijiet, testijiet ta' potenza bażati fuq metodi *in vitro* jew *in vivo*, inklużi materjali referenzjali approprijati meta disponibbli, għandhom jitwettqu fuq kull massa finali jew kull lott ta' prodott lest, flim投资 fiduċjarji approprijati; f'ċirkostanzi eċċezzjonali, testijiet tal-potenza jistgħu jitwettqu fi stadju intermedjarju, kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-produzzjoni.

### G. TESTIJET DWAR STABILITÀ

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(f) u (i) għandhom jintbagħtu skond il-htigijiet li ġejjin.

Deskrizzjoni għandha tingħata tat-testijiet magħmula biex isostnu il-hajja tajba fil-hażna proposta mill-applikant. Dawn it-testijiet għandhom dejjem ikunu studji f'ħin reali; għandhom jitwettqu fuq numru suffiċjenti ta' lottijiet prodotti skond il-proċess ta' produzzjoni deskritt u fuq prodotti mahżuna fil-kontenitur/i finali; dawn it-testijiet għandhom jinkludu testijiet ta' stabbilità bijoloġika u fiżiko-kimika.

Il-konkluzjonijiet għandu jkun fihom ir-riżultati ta' l-analizi, li jiġġustifikaw il-hajja tajba fil-hażna proposta f'kull kondizzjoni ta' hażna.

Fil-każ ta' prodotti somministrati fl-ikel, għandha tingħata wkoll informazzjoni kif meħtieġ dwar il-hajja tajba fil-hażna tal-prodott, fl-istadji differenti tat-tahlit, meta mħallta skond l-istruzzjonijiet irrakkomandati.

Meta prodott lest ikun jinhtieg rikostituzzjoni qabel is-somministrazzjoni, dettalji dwar il-hajja tajba fil-hażna jkun meħtieġa għall-prodott rikostitwit kif irrakkomandat. Għandhom jintbagħtu data li jsostnu l-hajja tajba fil-hażna proposta għall-prodott rikostitwit.

## PARTI 7

### Testjar dwar sigurtà

#### A. INTRODUZZJONI

1. It-testijiet ta' sigurtà għandhom jippermettu r-riskji potenzjali minn prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi li jistgħu jinholqu fil-kondizzjonijiet proposti għall-użu fl-annimali: dawn għandhom ikunu valutati f'relazzjoni għall-benefiċċji potenzjali tal-prodott.

Meta prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi jikkonsistu f'organizmi hajjin, speċjalment dawk li jistgħu jifarfuru minn annimali vaċċinati, ir-riskju potenzjali għal annimali mhux vaċċinati ta' l-istess speċi jew ta' xi speċi oħra potenzjalment esposti għandu jkun valutat.

2. Id-dettalji u d-dokumenti li jrid ikun hemm ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* skond l-Artikolu 12(3)(j) u 13(1) għandhom jintbagħtu skond il-htigijiet tat-taqsima B.
3. Stati Membri għandhom jiżguraw li t-testijiet tal-laboratorju jitwettqu f'konformità mal-prinċipji tal-prattika tajba tal-laboratorju stabbiliti fid-Direttivi tal-Kunsill 87/18/KEE u 88/320/KEE.

## B. HTIĠIJIET ĠENERALI

1. It-testijiet ta' sigurtà għandhom jitwettqu fuq l-ispeċi fil-mira.
2. Id-doża li għandha tintuża għandha tkun dik il-kwantità tal-prodott li għandha tkun rakkomandata għall-użu u li fiha t-titre jew potenza massima li għaliha l-applikazzjoni tkun mibgħuta.
3. Il-kampjun użat għall-ittestjar tas-sigurtà għandu jittiehed minn lott jew lottijiet prodotti skond il-proċess ta' produzzjoni deskritt fl-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*.

## Ċ. TESTIJIET TAL-LABORATORJU

### 1. **Sigurtà tas-somministrazzjoni ta' doża waħda**

Il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandu jkun somministrat fid-doża rikkmandata u b'kull rotta rikkmandata ta' somministrazzjoni lill-annimali ta' kull speċi u kategorija li fiha jkun maħsub biex jintuża, inklużi annimali ta' l-età ta' somministrazzjoni minima. L-annimali għandhom ikunu osservati u ezaminati għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemici u lokali. Meta approprijat, dawn l-istudji għandhom jinkludu dettalji ta' ezaminat post-mortem makroskopiċi u mikroskopiċi tas-sit ta' l-injezzjoni. Kriterji oħra oġġettivi għandhom ikunu reġistrati wkoll, bħat-temperatura tar-rectum u l-kejl ta' prestazzjoni.

L-annimali għandhom ikunu osservati u ezaminati sakemm ma jkunux mistennija aktar reazzjonijiet, biss fil-każijiet kollha, il-perjodu ta' osservazzjoni jew ta' ezami għandu jkun mill-anqas ta' 14-il jum wara s-somministrazzjoni.

### 2. **Sigurtà ta' amministrazzjoni waħda ta' doża eċċessiva**

Doża eċċessiva tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tkun somministrata minn kull rotta rikkmandata ta' somministrazzjoni lill-annimali ta' l-aktar kategoriji sensittivi ta' l-ispeċi fil-mira. L-annimali għandhom ikunu osservati u ezaminati għal sinjali ta' reazzjonijiet sistemici u lokali. Kriterji oġġettivi oħra għandhom ikunu reġistrati, bħal temperatura tar-rectum u kejl ta' prestazzjoni.

L-annimali għandhom ikunu osservati u ezaminati għall-anqas sa 14-il jum wara s-somministrazzjoni.

### 3. **Sigurtà tas-somministrazzjoni ripetuta ta' doża waħda**

Somministrazzjoni ripetuta ta' doża waħda tista' tkun meħtieġa biex tikxef kull effetti ħżiena ikkagunati mis-somministrazzjoni. Dawn it-testijiet għandhom jitwettqu fuq l-aktar kategoriji sensittivi ta' l-ispeċi fil-mira, bl-użu tar-rotta ta' somministrazzjoni rikkmandata.

L-annimali għandhom ikunu osservati u ezaminati għal għall-anqas sa 14-il jum wara s-somministrazzjoni. Kriterji oġġettivi oħra għandhom ikunu reġistrati, bħat-temperatura tar-rectum u l-kejl ta' prestazzjoni.

### 4. **Eżami tal-prestazzjoni riproduttiva**

Eżami tal-prestazzjoni riproduttiva għandu jkun ikkunsidrat meta data jindikaw li l-materjal tal-bidu li minnu l-prodott huwa miksub jistgħu ikunu fattur ta' riskju potenzjali. Il-prestazzjoni riproduttiva ta' l-irġiel u ta' nisa tqal jew mhux tqal għandu jkun investigat bid-doża rikkmandata u b'kull waħda mir-rotot irrakkomandati ta' somministrazzjoni. Barra minn hekk, effetti ħżiena fuq il-wild, kif ukoll effetti teratoġeniċi u li jwasslu għal abort, għandhom ikunu investigati.

Dawn l-istudji jistgħu jiffurmaw parti mill-istudji dwar is-sigurtà deskritti fil-paragrafu 1.

### 5. **Eżami ta' funzjonijiet immunoloġiċi**

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

### 6. **Htiġijiet speċjali għall-vaċċini hajjin:**

#### 6.1. *Tixrid tar-razza tal-vaċċina*

Tixrid tar-razza tal-vaċċina minn annimali mlaqqma għal daww mhux imlaqqma għandu jkun investigat, bl-użu tar-rotta ta' somministrazzjoni l-aktar irrakkomandata li tista' twassal għat-tixrid. Barra minn hekk, jista' jkun meħtieġ li jiġi investigat it-tixrid fl-ispeċi mhux fil-mira li jistgħu jkunu suxxettibbli hafna għal xi razza ta' vaċċin haj.

### 6.2. *Tixrid fl-animall imlaqqam*

Hmieġ ta' l-imsaren, awrina, halib, bajd, hmieġ tal-halq, ta' l-imnieher u hmieġ ieħor għandhom ikunu eżaminati għall-preżenza ta' l-organizmu. Barra minn hekk, jista' jkun hemm hteieġa ta' studji dwar it-tixrid tar-razza tal-vaċċina fil-ġisem, waqt li tinghata attenzjoni partikolari għas-siti favoriti għar-replikazzjoni ta' l-organizmu. Fil-każ ta' vaċċini ħajjin għal mard zoonotiku stabbilit sew għal annimali li jipproduċu l-ikel, dawn l-istudji għandhom isiru.

### 6.3. *Riverżjoni għal virulenza ta' vaċċini attenwati*

Riverżjoni għal virulenza għandha tkun investigata b'materjal mill-livell tal-passaġġ li huwa l-anqas attenwat bejn iż-żerriegħa ewlenija u l-prodott finali. It-tilqima inizjali għandha ssir bl-użu tar-rotta ta' somministrazzjoni rrikmandata li l-aktar tista' twassal għal riverżjoni għal virulenza. Mill-anqas għandhom jittieħdu hames passaġġi serjali minn ġo annimali ta' l-ispeċi fil-mira. Meta dan ma jkunx teknikament possibbli minhabba falliment ta' l-organizmu li jirreplika adegwament, għandhom isiru kemm jista' jkun passaġġi fl-ispeċi fil-mira. Jekk meħtieġ, propagazzjoni *in vitro* ta' l-organizmu tista' titwettag bejn passaġġi *in vivo*. Dawn il-passaġġi għandhom jitwettqu bir-rotta ta' somministrazzjoni li l-aktar tista' twassal għal riverżjoni għal virulenza.

### 6.4. *Proprietajiet bijoloġiċi tar-razza tal-vaċċin*

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

### 6.5. *Tagħqid mill-ġdid jew riassortiment ġenomiku ta' razez*

Il-probabbiltà ta' tagħqid mill-ġdid jew ta' riassortiment ġenomiku tar-razez f'dan il-kamp jew ta' xi razza oħra għandha tkun diskussa.

## 7. **Studju tar-residwi**

Għal prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, normalment m'għandux ikun meħtieġ li jsir studju dwar residwi. Madankollu, meta awżiljari u/jew preservattivi huma wżati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi, għandha tinghata konsiderazzjoni lill-possibiltà ta' xi residwi li jibqgħu fl-oġġetti ta' l-ikel. Jekk hemm bżonn, l-effetti ta' dawn ir-residwi għandhom ikunu investigati. Barra minn hekk, fil-każ ta' vaċċini ħajjin għall-mard zoonotiku, id-determinazzjoni ta' residwi fis-sit ta' l-injezzjoni tista' tintalab barra l-istudji deskritti fil-paragrafu 6.2.

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

## 8. **Interazzjonijiet**

Kull interazzjonijiet ma' prodotti oħra magħrufa għandhom ikunu indikati.

### D. **STUDJI FIL-KAMP**

Sakemm ma jkunx hemm ġustifikazzjoni, ir-riżultati ta' studji fil-laboratorju għandhom ikunu supplimentati b'data sostnuti minn studji fil-kamp.

### E. **EKOTOSSIĊITÀ**

L-għan ta' l-istudju dwar l-ekotossiċità ta' prodott mediċinali veterinarju huwa li jassessja l-effetti hżiena potenzjali li l-użu tal-prodott jista' jikkawża lill-ambjent u li jidentifika kull miżura prekawzjonarja li tista' tittieħed biex dawn ir-riskji jitnaqqsu.

Stima ta' l-ekotossiċità għandha tkun obbligatorja għal kull applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing* għall-prodott mediċinali veterinarju barra mill-applikazzjonijiet mibgħuta skond l-Artikoli 2(3)(j) u 13(1).

Din l-istima għandha normalment isir f'żewġ fazijiet.

L-ewwel fażi ta' l-istima għandha ssir dejjem: l-investigatur għandu jassessja l-ammont potenzjali ta' espożizzjoni ta' l-ambjent għall-prodott, għas-sustanzi attivi tiegħu, jew għall-metaboliti rilevanti, waqt li tinghata konsiderazzjoni għal:

— l-ispeċi fil-mira u l-mod propost għal kif jintużaw (eż. medikazzjoni tal-massa jew medikazzjoni individwali ta' l-annimali),

- il-metodu ta' somministrazzjoni, partikolarment sa fejn x'aktarx li l-prodott jidhol direttament fis-sistemi ambjentali,
- il-possibiltà li l-ekskrezzjoni tal-prodott, is-sustanzi attivi tiegħu jew il-metaboliti rilevanti jitnehħew għal go l-ambjent minn animali trattati, persistenza fi ħmigiġiet bħal dawn,
- ir-rimi ta' prodotti mhux użati jew skart.

Meta l-konklużjonijiet ta' l-ewwel fażi jindikaw kemm l-ambjent seta' potenzjalment gie espost għall-prodott, l-applikant għandu jipproċedi għat-tieni fażi u jivvaluta l-ekotossicità potenzjali tal-prodott. Għal dan l-ghan, hu għandu jikkonsidra sa fejn u kemm setgħat kienet din l-esposizzjoni ta' l-ambjent għall-prodott, u l-informazzjoni dwar il-proprietajiet fiżiċi/kimiċi, farmakoloġiċi u/jew tossikoloġiċi tal-kompost miksuba waqt it-tweġtieq tat-testijiet u l-provi meħtieġa minn din id-Direttiva. Fejn meħtieġ, għandhom jitwettqu aktar investigazzjonijiet dwar l-impatt tal-prodott (ħamrija, ilma, arja, sistemi ta' l-ilma, organiżmi mhux fil-mira).

Dawn l-investigazzjonijiet oħra għandhom isiru skond il-protokollu dwar testijiet stabbiliti f'L-Anness V tad-Direttiva tal-Kunsill 67/548/KEE jew meta punt ta' tmiem ma jkunx adegwatament kopert b'dawn il-protokollu, skond protokollu oħrajn magħrufa internazzjonalment dwar il-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku u/jew is-sustanzi attivi u/jew il-metaboliti mneħħija, kif xieraq. In-numru u t-tipi ta' testijiet u l-kriterji għall-valutazzjoni tagħhom għandhom jiddependu mill-istat ta' tagħrif xjentifiku fil-mument meta tkun mibgħuta l-applikazzjoni.

## PARTI 8

### Provi ta' effikaċja

#### A. INTRODUZZJONI

1. L-ghan tal-provi deskritti f'din il-Parti huwa li tidher jew li tiġi kkonfermata l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku. Il-pretensjonijiet kollha ta' l-applikant dwar il-proprietajiet, l-effetti u l-użu tal-prodott, għandhom ikunu kompletament imsaħħin b'riżultati ta' provi speċifiċi fl-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*.
2. Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm ma' applikazzjonijiet għal awtorizzazzjonijiet ta' *marketing* skond l-Artikoli 12(3)(j) u 13(1) għandhom jintbagħtu skond id-dispożizzjonijiet ta' hawn taħt.
3. Il-provi kollha kliniċi veterinarji għandhom ikunu mwettqa skond protokoll ta' prova dettaljata u maħsub sew li għandu jkun reġistrat bil-miktub qabel ma tibda l-prova. Il-ġid ta' l-annimali wżati fil-provi għandu jkun suġġett għal sorveljanza veterinarja u għandu jittiehed kompletament f'konsiderazzjoni waqt l-elaborazzjoni ta' kull protokoll ta' prova u matul il-perjodu tat-tweġtieq tal-prova.

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

4. Qabel ma tibda xi prova, l-approvazzjoni infurmata tas-sid ta' l-annimali li għandhom jintużaw fil-prova għandha tinkiseb u tkun dokumentata. B'mod partikolari, is-sid ta' l-annimali għandu jkun infurmat bil-miktub bil-konsegwenzi tal-partecipazzjoni fil-prova dwar id-disponiment sussegwenti ta' l-annimali trattati jew it-tehid ta' oġġetti ta' l-ikel minn animali trattati. Kopja ta' dan l-avviż, kontro-iffirmata u datata minn sid l-annimal, għandha tkun inkluzja fid-dokumentazzjoni tal-prova.
5. Sakemm il-prova ma tkunx imwettqa b'disinn għama, id-dispożizzjonijiet ta' l-Artikoli 58, 59 u 60 għandhom japplikaw b'analogija għall-ittikkettjar ta' formulazzjonijiet maħsuba għall-użu fi provi kliniċi veterinarji. Fil-kazijiet kollha, il-kliem "għall-użu fi provi veterinarji kliniċi biss" għandhom jidhru b'mod prominenti u li ma jithassarx fuq it-tikketta.

#### B. HTIĠIJIET ĠENERALI

1. L-għażla tat-tipi tal-vaċċini għandha tkun ġustifikata fuq il-bażi ta' informazzjoni epizoologika.
2. Provi ta' effikaċja magħmula fil-laboratorju għandhom ikunu provi kontrollati, u jinkludu animali ta' kontroll mhux trattati.

B'mod ġenerali, dawn il-provi għandhom ikunu imsaħħin bi provi magħmula f'kondizzjonijiet reali, inkluzi animali ta' kontroll mhux trattati.

Il-provi kollha għandhom ikunu deskritti b'dettalji suffiċjentement preċiżi biex ikunu riproducibbli fi provi ta' kontroll, magħmula fuq talba ta' l-awtoritajiet kompetenti. L-investigatur għandu juri l-validità tat-tekniki kollha involuti. Ir-riżultati kollha għandhom ikunu pprezentati preċiżament kemm jista' jkun.

Ir-riżultati kollha miksuba, kemm jekk favur u kemm le, għandhom ikunu rappurtati.



3. L-effikaċja ta' prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku għandha tintwera għal kull kategorija ta' kull speċi rrikkmandata għat-tilqim, b'kull rotta irrakkomandata ta' somministrazzjoni u bl-użu ta' l-iskeda ta' somministrazzjoni proposta. L-influenza ta' anti-korpi akkwistati passivament jew immissla maternalment fuq l-effikaċja ta' vaċċin għandha tkun valutata adegwatament. Kull pretensjonijiet dwar il-bidu u t-tul ta' żmien ta' protezzjoni għandhom ikunu sostnuti b'data mill-provi.
4. L-effikaċja ta' kull wiehed mill-komponenti ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi multivalenti u mgħaqqdin għandha tintwera. Jekk il-prodott ikun irrakkomandat għal somministrazzjoni f'taġħid ma', jew fl-istess hin bhal, prodott mediċinali veterinarju ieħor, dawn għandhom jidhru li huma kompatibbli.
5. Kull meta prodott jifforma parti minn skema ta' tilqim irrakkomandata mill-applikant, l-effett primarju jew dak li jsaħħah jew il-kontribuzzjoni tal-prodott għall-effikaċja ta' l-iskema shiha għandhom jintwerew.
6. Id-doża li għandha tintuża għandha tkun dik il-kwantità tal-prodott li għandha tkun irrakkomandata għall-użu u li fiha t-titre minimu jew potenza li għaliha l-applikazzjoni tkun mibgħuta.
7. Il-kampjuni użati għal provi ta' effikaċja għandhom jittiehdu minn lott jew lottijiet prodotti skond il-proċess ta' manifattura deskritt fl-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' *marketing*.
8. Għal prodotti mediċinali dijanjostiċi veterinarji immunoloġiċi somministrati lill-annimali, l-applikant għandu jindika kif reazzjonijiet għall-prodott għandhom ikunu interpretati.

#### C. PROVI TAL-LABORATORJU

1. Fil-prinċipju, wirja ta' l-effikaċja għandha ssir f'kondizzjonijiet kontrollati sew tal-laboratorju bi sfida wara s-soamministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku lill-annimal fil-mira fil-kondizzjonijiet ta' użu rrikkmandati. Sa fejn hu possibbli, il-kondizzjonijiet li fihom għandha ssir l-isfida għandhom jimitaw il-kondizzjonijiet naturali ta' infezzjoni, per eżempju dwar l-ammont ta' oġġanizmu ta' sfida u r-rotta ta' somministrazzjoni ta' l-isfida.
2. Jekk ikun possibbli, il-mekkanizmu ta' immunità (medjat miċ-cellula/umoral, klassijiet lokali/generali ta' immunoglobulina) li huwa inizjat wara s-somministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku lill-annimali fil-mira bir-rotta ta' somministrazzjoni irrakkomandata għandu jkun speċifikat u dokumentat.

#### D. PROVI FIL-KAMP TA' L-ATTIVITÀ

1. Sakemm ma jkunux hemm ġustifikazzjoni, ir-riżultati minn studji fil-laboratorju għandhom ikunu supplimentati b'data minn studji fil-kampijiet ta' l-attività.
2. Meta provi fil-laboratorju ma jistgħux ikunu ta' appoġġ għall-effikaċja, il-prestazzjoni ta' provi fil-qasam ta' l-attività wahedhom jistgħu ikunu aċċettabbli.

### PARTI 9

#### **Detalji u dokumenti dwar l-ittestjar tas-sigurtà u provi ta' l-effikaċja ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi**

##### A. INTRODUZZJONI

Bhal f'kull xogħol xjentifiku, id-dokument dwar l-istudji dwar sigurtà u effikaċja għandu jinkludi introduzzjoni li tid-definixxi s-sugġett u tindika t-testijiet li saru skond il-Partijiet 7 u 8, kif ukoll sommarju, b'referenzi għall-letteratura ippubblikata. It-tneħhija ta' xi testijiet jew provi preskritti f'Partijiet 7 u 8 għandhom ikunu indikati u diskussi.

##### B. STUDJI TAL-LABORATORJU

Dawn li ġejjin għandhom ikunu provduti għall-istudji kollha:

1. sommarju;
2. l-isem ta' l-entità li għamlet l-istudji;

3. protokoll sperimentali dettaljat li jagħti deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati, dettalji bħal l-ispeċi, razza jew tip ta' annimali, kategoriji ta' annimali, minn fejn inkisbu, l-identifikazzjoni tagħhom u n-numru, il-kondizzjonijiet li fihom kienu miżmuma u mitmugħa (u jiddikjara *inter alia* jekk kienux hielsa minn xi patoġeni speċifikati u/jew anti-korpi speċifikati, in-natura u l-kwantità ta' kull addittivi li jkun hemm fl-ikel), doża, rotta, skeda u dati ta' somministrazzjoni, deskrizzjoni tal-metodu statistiku użat;
4. fil-każ ta' annimali ta' kontroll, jekk irċevewx placebo jew l-ebda trattament;
5. l-osservazzjonijiet ġenerali u individwali kollha u r-riżultati miksuba (b'edji u devjazzjonijiet *standard*), kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le. Id-data għandhom ikunu deskritti f'dettall biżżejjed biex jippermettu li r-riżultati jkunu valutati b'mod kritiku indipendentement mill-interpretazzjoni tagħhom mill-awtur. Id-data mhux proċessati għandhom ikunu ippreżentati f'forma ta' skeda. Bi spjegazzjoni u illustrazzjoni, ir-riżultati jistgħu jkunu flimkien ma' riproduzzjonijiet ta' reġistrazzjonijiet, fotomikrografi, eċċ.;
6. in-natura, frekwenza u tul ta' żmien ta' effetti sekondarji osservati;
7. in-numru ta' annimali ritirati mill-provi qabel il-hin u r-raġunijiet għal dak l-irtirar;
8. analiżi statistika tar-riżultati, meta dan ikun mitluba mill-programm tat-test, u varjazzjoni fid-data;
9. Okkorrenza u kors ta' kull marda interkorrenti;
10. Id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali (barra minn prodotti li jkunu qed jiġu studjati), li s-somministrazzjoni tagħhom kienet meħtieġa waqt il-kors ta' l-istudju;
11. diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott.

#### C. STUDIJI FIL-KAMP TA' L-ATTIVITÀ

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

1. sommarju;
2. (a) isem, indirizz, funzjoni u kwalifiki ta' l-investigatur responsabbli;
3. post u data tas-somministrazzjoni, isem u indirizz ta' sid l-annimali;
4. dettalji tal-protokoll ta' prova, li jagħtu deskrizzjoni tal-metodi, l-apparat u l-materjali użati, dettalji bħar-rotta ta' somministrazzjoni, l-iskeda ta' somministrazzjoni, id-doża, il-kategoriji ta' annimali, it-tul fiż-żmien ta' osservazzjoni, ir-reażjoni serologika u investigazzjonijiet ohra magħmula fuq l-annimali wara s-somministrazzjoni;
5. fil-każ ta' annimali ta' kontroll, jekk irċevewx placebo jew l-ebda trattament;
6. identifikazzjoni ta' l-annimali ttrattati u ta' kontroll (kollettiv jew individwali, kif xieraq), bħal speċi, razza jew tipi, età, piż, sess, status fiżjologiku;
7. deskrizzjoni fil-qosor tal-metodu ta' trobbija u għalf, u li tiddikjara n-natura u l-kwantità ta' kull addittivi li jkun hemm fl-ikel;
8. Id-dettalji kollha dwar osservazzjonijiet, prestazzjonijiet u riżultati (b'edji u devjazzjoni *standard*); data individwali għandhom ikunu indikati meta jkunu saru testijiet u kejl fuq individwi;
9. L-osservazzjonijiet u r-riżultati kollha ta' l-istudji, kem jekk favorevoli jew le, b'dikjarazzjoni shiħa ta' l-osservazzjonijiet u r-riżultati ta' testijiet oġġettivi ta' l-attività meħtieġa għall-valutazzjoni tal-prodott; it-tekniki użati jridu jkunu speċifikati u s-sinifikat ta' kull varjazzjoni fir-riżultati spjegata;
10. effett fuq il-prestazzjoni ta' l-annimal (eż. ibidx bajd, jagħmilx ħalib, l-andament riproduttiv);
11. in-numru ta' annimali ritirati mill-provi qabel il-hin u r-raġunijiet għal dak l-irtirar;
12. in-natura, frekwenza u tul ta' żmien ta' effetti sekondarji osservati;
13. okkorrenza u kors ta' kull marda interkorrenti;

14. id-dettalji kollha dwar prodotti mediċinali (barra mill-prodott li qed jiġi studjat) li ġew somministrati jew qabel jew flimkien mal-prodott tat-test jew matul il-perjodu ta' osservazzjoni; dettalji ta' kull interazzjonijiet osservati;
15. diskussjoni oġġettiva tar-riżultati miksuba, li twassal għal konklużjonijiet dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott.

#### D. KONKLUŻJONIJET ĠENERALI

Konklużjonijiet ġenerali dwar ir-riżultati u l-provi kollha magħmula skond il-Partijiet 7 u 8 għandhom jingħataw. Għandu jkun fihom diskussjoni oġġettiva tar-riżultati kollha miksuba u jwasslu għal konklużjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju immunoloġiku.

#### E. REFERENZI BIBLIJOGRAFIĊI

Ir-referenzi biblijoġrafici citati fis-sommarju msemmi f'Taqsim A għandhom ikunu elenkati fid-dettall.

---

## ANNEX II

## PARTI A

**Direttivi imhassra u l-emendi suċċessivi ghalihom  
(imsemmija fl-Artikolu 96)**

Id-Direttiva tal-Kunsill 81/851/KEE (ĠU L 317, 06.11.1981, p. 1)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 90/676/KEE (ĠU L 373, tal-31.12.1990, p. 15)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 90/677/KEE (ĠU L 373, tal-31.12.1990, p. 26)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 92/74/KEE (ĠU L 297, tat-13.10.1992, p. 12)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 93/40/KEE (ĠU L 214, ta' l-24.08.1993, p. 31)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 2000/37/KE (ĠU L 139, ta' l-10.06.2000, p. 25)

Id-Direttiva tal-Kunsill 81/852/KEE (ĠU L 317, 06.11.1981, p. 16)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 87/20/KEE (ĠU L 15, tas-17.01.1987, p. 34)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 92/18/KEE (ĠU L 97, ta' l-10.04.1992, p. 1)  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 93/40/KEE  
 Id-Direttiva tal-Kunsill 1999/104/KE (ĠU L 3, 06.01.2000, p. 18)

## PARTI B

**Termini ta' żmien ghat-traspożizzjoni fil-liġi nazzjonali  
(imsemmija fl-Artikolu 96)**

Id-Direttiva	Terminu ta' żmien ghat-traspożizzjoni
Id-Direttiva 81/851/KEE	fid-9 ta' Ottubru 1983.
Id-Direttiva 81/852/KEE	fid-9 ta' Ottubru 1983.
Id-Direttiva 87/20/KEE	fl-1 ta' Lulju 1987.
Id-Direttiva 90/676/KEE	fl-1 ta' Jannar 1992.
Id-Direttiva 90/677/KEE	fl-20 ta' Marzu 1993.
Id-Direttiva 92/18/KEE	fl-1 ta' April 1993.
Id-Direttiva 92/74/KEE	fil-31 ta' Diċembru 1993.
Id-Direttiva 93/40/KEE	fl-1 ta' Jannar 1995. 1 ta' Jannar 1998 (Art. 1.7)
Id-Direttiva 1999/104/KE	fl-1 ta' Jannar 2000.
Id-Direttiva 2000/37/KE	fil-5 ta' Diċembru 2001.

## ANNEX III

## TABELLA TA' KORRELAZZJONI

Din id-Direttiva	Dir. 65/65/KEE	Dir. 81/851/KEE	Dir. 81/852/KEE	Dir. 90/677/KEE	Dir. 92/74/KEE
Art. 1 punti 1 u 2	Art. 1 punti 1 u 2	Art. 1(1)			
Art. 1 punt 3		Art. 1(2), it-tieni inciz			
Art. 1 punt 4	Art. 1, punt 3	Art. 1(1)			
Art. 1 punti 5 u 6		Art. 1(2), it-tielet u r-raba' incizi			
Art. 1 punt 7				Art. 1(2)	
Art. 1 punt 8					Art. 1
Art. 1 punt 9		Art. 5, it-tielet subparagrafu, punt 8			
Art. 1 punti 10 to 16		Art. 42b, l-ewwel sub-paragrafu			
Art. 1 punt 17		Art. 50a(1), subparagrafu 2			
Art. 1 punt 18		Art. 16(1)			
Art. 1 punt 19		Art. 18(1), in-nota f'qiegħ il-pagna			
Art. 2		Art. 2(1)			
Art. 3 subparagrafu 1,		Art. 2(2), l-ewwel inciz			
Art. 3 punt 1, sub-paragrafu 2		Art. 2(3)			
Art. 3 punt 2				Art. 1(3)	
Art. 3 punti 3 u 4	Art. 1 punti 4 u 5 u Art. 2(3)	Art. 1(1)			
Art. 3 punt 5		Art. 2(2), it-tielet inciz			
Art. 3 punt 6		Art. 1 point 4			
Art. 4(1)				Art. 1(4)	
Art. 4(2)		Art. 3			
Art. 5		Art. 4(1), subparagrafu 1			

Din id-Direttiva	Dir. 65/65/KEE	Dir. 81/851/KEE	Dir. 81/852/KEE	Dir. 90/677/KEE	Dir. 92/74/KEE
Art. 6		Art. 4(2), subparagrafu 1			
Art. 7		Art. 4(1), subparagrafu 2			
Art. 8		Art. 4(1), subparagrafu 3			
Art. 9		Art. 4(3), subparagrafu 1			
Art. 10(1) u (2), subparagrafi 1 u 2		Art. 4(4), subparagrafi 1 u 2			Art. 2(1), subparagrafu 2
Art. 10(2), subparagrafu 3					
Art. 11		Art. 4(4), subparagrafu 3			
Art. 12(1)		Art. 5, subparagrafu 1			
Art. 12(2)		Art. 5, subparagrafu 2			
Art. 12(3)(a) sa (i)		Art. 5, subparagrafu 3, punti 1 sa 9	Art. 1, subparagrafu 1		
Art. 12(3)(j)		Art. 5, subparagrafu 3, punt 10, subparagrafu 1			
Art. 12(3)(k) sa (n)		Art. 5, subparagrafu 3, punti 11 sa 14			
Art. 13(1)		Art. 5, subparagrafu 3, punt 10, subparagrafu 2			
Art. 13(2)			Art. 1, subparagrafu 2		
Art. 14		Art. 5a			Art. 6
Art. 15(1)		Art. 6			Art. 7(1)
Art. 15(2) u (3)		Art. 7			Art. 7(3)
Art. 16					Art. 4, subparagrafu 2
Art. 17(1)					Art. 8
Art. 17(2)					Art. 9
Art. 17(3)					Art. 2(3)
Art. 18					
Art. 19					
Art. 20 l-ewwel paragrafu					

Art. 20 it-tieni paragrafu						Art. 9
Art. 21		Art. 8				
Art. 22		Art. 8a				
Art. 23		Art. 9				
Art. 24		Art. 10				
Art. 25		Art. 5b				
Art. 26(1) u (2)		Art. 12				
Art. 26(3)		Art. 15(2)				
Art. 27(1)		Art. 14(1), subparagrafu 1				
Art. 27(2)		Art. 14(1), subparagrafu 2				
Art. 27(3)		Art. 14(2)				
Art. 27(4) u (5)		Art. 14(3) u (4)				
Art. 28		Art. 15(1)				
Art. 29		Art. 13				
Art. 30		Art. 11				
Art. 31(1)		Art. 16(1)				
Art. 31(2)		Art. 16(2)		Art. 2		
Art. 31(3)		Art. 16(3)				
Art. 32(1)		Art. 17(3)				
Art. 32(2)		Art. 17(1)				
Art. 32(3)		Art. 17(2)				
Art. 32(4)		Art. 17(4)				
Art. 33		Art. 18				
Art. 34		Art. 19				
Art. 35		Art. 20				
Art. 36		Art. 21				
Art. 37		Art. 22(1)				

Din id-Direttiva	Dir. 65/65/KEE	Dir. 81/851/KEE	Dir. 81/852/KEE	Dir. 90/677/KEE	Dir. 92/74/KEE
Art. 38		Art. 22(2), (3) u (4)			
Art. 39		Art. 23			
Art. 40		Art. 23a			
Art. 41		Art. 23b			
Art. 42		Art. 23c			
Art. 43		Art. 22(5)			
Art. 44		Art. 24			
Art. 45		Art. 25			
Art. 46		Art. 26			
Art. 47		Art. 28(1)			
Art. 48		Art. 28(2)			
Art. 49		Art. 28(3)			
Art. 50		Art. 27			
Art. 51		Art. 27a			
Art. 52		Art. 29			
Art. 53		Art. 31			
Art. 54		Art. 32			
Art. 55(1)		Art. 30(1), subparagrafi 1 u 2			
Art. 55(2)		Art. 30(1), subparagrafu 3			
Art. 55(3)		Art. 30(2)			
Art. 56		Art. 33			
Art. 57					Art. 3
Art. 58(1) to (3)		Art. 43			
Art. 58(4)		Art. 47			
Art. 59(1)		Art. 44			
Art. 59(2)		Art. 45			



Art. 59(3)					Art. 47			
Art. 60					Art. 46			
Art. 61(1)					Art. 48, subparagrafu 1			
Art. 61(2)					Art. 48, subparagrafu 2			
Art. 61(3)					Art. 48, subparagrafu 3			
Art. 62					Art. 49, subparagrafu 1			
Art. 63					Art. 50			
Art. 64(1)								Art. 2(2)
Art. 64(2)								Art. 7(2)
Art. 65(1)					Art. 50a(1), subparagrafi 1 u 3			
Art. 65(2), (3) u (4)					Art. 50a(2), (3) u (4)			
Art. 66					Art. 50b			
Art. 67					Art. 4(3), subparagrafu 3			
Art. 68					Art. 1(5)			
Art. 69					Art. 50c			
Art. 70					Art. 4(5)			
Art. 71							Art. 4	
Art. 72					Art. 42e			
Art. 73					Art. 42a			
Art. 74					Art. 42c			
Art. 75					Art. 42d			
Art. 76					Art. 42f			
Art. 77(1)					Art. 42g			
Art. 77(2)					Art. 42b			
Art. 78					Art. 42h			
Art. 79					Art. 42i			
Art. 80(1)					Art. 34, subparagrafi 1 u 2			

Dir id-Direttiva	Dir. 65/65/KEE	Dir. 81/851/KEE	Dir. 81/852/KEE	Dir. 90/677/KEE	Dir. 92/74/KEE
Art. 80(2)				Art. 3(1)	
Art. 80(3)		Art. 34, subparagrafu 3			
Art. 81(1)		Art. 35			
Art. 81(2)				Art. 3(2)	
Art. 82				Art. 3(3)	
Art. 83		Art. 36			
Art. 84		Art. 37			
Art. 85		Art. 38			
Art. 86					Art. 4, subparagrafu 1
Art. 87		Art. 38a			
Art. 88			Art. 2a		
Art. 89		Art. 42j	Art. 2b		
Art. 90		Art. 39			
Art. 91		Art. 42			
Art. 92					Art. 5
Art. 93		Art. 24a			
Art. 94		Art. 40, 41 and 49, subparagrafu 2			
Art. 95		Art. 4(2), subparagrafu 2			
Art. 96	-	-	-	-	-
Art. 97	-	-	-	-	-
Art. 98	-	-	-	-	-
L-Anness I			L-Anness		
L-Anness II	-	-	-	-	-
L-Anness III	-	-	-	-	-