



**Republika e Kosovës**  
**Republika Kosova-Republic of Kosovo**

*Qeveria-Vlada-Government*

Ministria e Bujqësisë, Pylltarisë dhe Zhvillimit Rural  
Ministarstvo Poljoprivrede Sumarstva i Ruralnog Razvoja - Ministry of Agriculture, Forestry and Rural Development

---

**UDHËZIM ADMINISTRATIV (MBPZHR) - NR.12/2019**  
**PËR AUTORIZIM TË MARKETINGUT DHE FARMAKOVIGJILENCËN E PRODUKTEVE**  
**MJEKËSORE VETERINARE TË PLASUARA NË KOSOVË**

**ADMINISTRATIVE INSTRUCTION (MAFRD) - NO.12/2019**  
**FOR MARKETING AUTHORIZATION AND PHARMACOVIGILANCE OF THE VETERINARY**  
**MEDICINAL PRODUCTS PLACED IN KOSOVO**

**ADMINISTRATIVNO UPUTSTVO (MPŠRR) - BR.12/2019**  
**O DOZVOLI ZA MARKETING I FARMAKOVIGILENCIJI VETERINARSKO MEDICINSKIH**  
**PROIZVODA PLASIRANIH NA KOSOVU**

<p><b>Ministri i Ministrisë së Bujqësisë, Pylltarisë dhe Zhvillimit Rural,</b></p> <p>Në mbështetje të Nenit 2 paragrafi 2.1 pika (ii), neni 6 paragrafi 6.1 pika (f), paragrafi 6.2 pika (a) dhe nenet 24, 25 dhe 26 të Ligjit Nr. 2004/21 për Veterinarinë, (Gazeta Zyrtare e Republikës së Kosovës Nr. 18/01 Nëntor 2007 dhe neni 8 nën paragrafi 1.4 të Rregullores Nr. 02/2011 për Fushat dhe Përgjegjësitë Administrative të Zyrës së Kryeministrit dhe Ministrive si dhe neni 38 paragrafi 6 të Rregullores së Punës së Qeverisë Nr. 09/2011 (Gazeta Zyrtare, nr. 15, 12.09.2011),</p> <p>Nxjerr:</p> <p style="text-align: center;"><b>UDHËZIM ADMINISTRATIV (MBPZHR) - NR.12/2019 PËR AUTORIZIM TË MARKETINGUT DHE FARMAKOVIGJILENCËN E PRODUKTEVE MJEKËSORE VETERINARE TË PLASUARA NË KOSOVË</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 1 Qëllimi</b></p> <p>1. Me këtë Udhëzim Administrativ përcaktohen kushtet e prodhimit, shënjimit,</p>	<p><b>The Minister of the Ministry of Agriculture, Forestry and Rural Development</b></p> <p>Pursuant to Article 2 paragraph 2.1 point (ii), Article 6 paragraph 6.1 point (f), paragraph 6.2 item (a) and Articles 24, 25 and 26 of Law no. 2004/21 on Veterinary Medicine (Official Gazette of the Republic of Kosovo No. 18/01 November 2007 and Article 8 Subparagraph 1.4 of Regulation No. 02/2011 on Areas and Responsibilities of the Office of the Prime Minister and Ministries and Article 38 paragraph 6 of the Government's Rules of Procedure No. 09/2011 (Official Gazette, No. 15, 12.09.2011),</p> <p>Issues:</p> <p style="text-align: center;"><b>ADMINISTRATIVE INSTRUCTION (MAFRD) – NO. 12/2019 ON MARKETING AUTHORIZATION AND PHARMACOVIGILENCE OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS PALCED IN KOSOVO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Article 1 Purpose</b></p> <p>1.This Administrative Instruction lays down the conditions of production, distribution,</p>	<p><b>Ministar Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i ruralnog razvoja,</b></p> <p>Na osnovu člana 2. stav 2.1 tačka (ii), člana 6. stav 6.1 tačka (f), stav 6.2. tačka (a) i članova 24, 25. i 26. Zakona br. 2004/21 o veterinarstvu, (Službeni list Republike Kosovo br. 18/01, novembar 2007. godine i člana 8. podstav 1.4. Uredbe br. 02/2011 o oblastima administrativne odgovornosti Kancelarije premijera i ministarstava kao i člana 38. stav 6. Pravilnika o radu vlade br. 09/2011 (Službeni list, br. 15, od 12.09.2011. godine),</p> <p>Donosi:</p> <p style="text-align: center;"><b>ADMINISTRATIVNO UPUTSTVO (MPŠRR) BR. 12/2019 O DOZVOLI ZA MARKETING I FARMAKOVIGILENCIJI VETERINARSKO MEDICINSKIH PROIZVODA PLASIRANIH NA KOSOVU</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Član 1 Svrha</b></p> <p>1. Ovim Administrativnim uputstvom definišu se uslovi proizvodnje,</p>
---	---	--

<p>evidentimit, distribuimit dhe tregtimit të Produkteve Mjekësore Veterinare - PMV, farmakovigjilenca, mbikëqyrja dhe kontrolli i kualitetit të Produkte Mjekësore Veterinare, me qëllim të dhënies e së drejtës, ripërtirjes, pezullimit dhe tërheqjes së Autorizim Marketingut.</p> <p>1.1. Ky Udhëzim Administrativ zbatohet për Produkte Mjekësore Veterinare si dhe tek substancat të cilat mund të përdoren si Produkte Mjekësore Veterinare që kanë efekte imunologjike, anabolike, antiinfektive, antiparazitare, antiinflamatore, hormonale, psikotrope, duke përfshirë ato që përdoren si shtojca ushqimore për kafshë.</p> <p>1.2. Kur në sektorin e veterinarisë nuk autorizohet asnjë Produkt Mjekësor Veterinar për llojet e caktuara të kafshëve, ose për çrregullimet e caktuara, mundësia e përdorimit të produkteve ekzistuese duhet të jetë çështje transparente, duke mos rrezikuar shëndetin publik.</p> <p>1.3. Autorizim Marketingu për Produktet Mjekësore Veterinare lëshohet vetëm në bazë të sigurimit të provës së vlefshme mbi cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit Mjekësor veterinarë dhe</p>	<p>labeling and marketing of Veterinary Medical Products - VPM, pharmacovigilance, supervision and quality control of Veterinary Medical Products for the purpose of granting the right, renewal, suspension and withdrawal of Marketing Authorization.</p> <p>1.1. This Administrative Instruction applies to Veterinary Medical Products as well as to substances that may be used as Veterinary Medical Products that have immunological, anabolic, anti-infective, anti-parasitic, anti-inflammatory, hormonal, and psychotropic, including those used as animal feed supplements.</p> <p>1.2. When no veterinary medicinal product is authorized in the veterinary sector for certain animal species or for certain disorders, the possibility of using existing products should be a transparent matter, without jeopardizing public health.</p> <p>1.3. Marketing Authorization for Veterinary Medical Products is issued only on the basis of providing valid evidence on the quality, safety and efficacy of the veterinary medicine</p>	<p>označavanja, evidentiranja, distribucije i plasiranja Veterinarsko medicinskih proizvoda - VMP, farmakovigilancije, nadzora i kontrole kvaliteta Veterinarsko medicinskih proizvoda, radi dodele prava, obustave i povlačenja Dozvole za marketing.</p> <p>1.1. Ovo Administrativno uputstvo se primenjuje na Veterinarsko medicinske proizvode kao i na supstance koje se mogu koristiti kao Veterinarsko medicinski proizvodi koji imaju imunološki, anabolički, antiinfektivni, antiparazitni, antiinflamatorni, hormonski, psihotropni efekat uključujući i one koje se koriste kao dodatak hrane za životinje.</p> <p>1.2. Kada se u veterinarskom sektoru ne dozvoljava nijedan Veterinarsko medicinski proizvod za određene vrste životinja ili za određene poremećaje, mogućnost korišćenja postojećih proizvoda treba biti transparentno pitanje, bez ugrožavanja javnog zdravlja.</p> <p>1.3. Dozvola za marketing za Veterinarsko medicinske proizvode izdaje se samo na osnovu pružanja važećih dokaza o kvalitetu, sigurnosti i efikasnosti Veterinarsko medicinskog</p>
--	---	--

<p>përputhjen e dokumentacionit në pajtim me këtë udhëzim administrativ.</p> <p>1.4. Dispozitat e këtij udhëzimi administrativ zbatohen njëjtë si për produktet mjekësore veterinare të prokuruar nga sektori publik ashtu edhe nga ai privat të destinuara për tregun e Kosovës.</p> <p>1.5. Përjashtimisht dispozitave të këtij Udhëzimi Administrativ nuk i nënshtrohen Produktet Mjekësore Veterinare të cilat aplikohen tek kafshët të cilat përdoren ekskluzivisht si kafshë shoqëruese dhe nuk përdoren për konsum human, siç janë : peshqit e akuariumit - përfshirë peshqit të cilët mbahen në sistem të mbyllur ujor, zogjtë e kafazit, pëllumbat shtëpiak apo ata për gara sportive, zvarranikët, ujëtaksorët, artropodat të cilët ruhen në tanke dhe kafaze -përfshirë kafshët të cilat jetojnë si të lira nëpër kopshte, gjitarët shtëpiak të llojit rodentia dhe lepujt.</p> <p>1.6. Në rast të plotësim ndryshimit të Udhëzimeve Administrative apo rregulloreve që kanë të bëjnë me Substancat aktive farmakologjike dhe klasifikimi i tyre lidhur me limitin maksimal të mbetjeve në produkte</p>	<p>product and the compliance of the documentation in accordance with this Administrative Instruction.</p> <p>1.4. Provisions of this Administrative Instruction apply the same as for veterinary medicinal products procured by the public and private sectors intended for the Kosovo market.</p> <p>1.5. Without prejudice the provisions of this Administrative Instruction are not subject to Veterinary Medical Products which are applied to animals which are exclusively used as accompanying animals and are not intended for human consumption, such as: aquarium fish - including fish kept in a closed aquatic system, birds cage, domestic pigeons or sports rackets, reptiles, aquatics, arthropods that are stored in tanks and cages - including animals that live as free in kindergartens, homemade mammals of the species rodents and rabbits.</p> <p>1.6. In case of amendments to the Administrative Instructions or regulations relating to active pharmacological substances and their classification regarding the maximum limit of residues</p>	<p>proizvoda i usklađenosti dokumentacije u skladu sa ovim Administrativnim uputstvom.</p> <p>1.4. Odredbe ovog Administrativnog uputstva se primenjuju jednako kako na Veterinarsko medicinske proizvode nabavljene od javnog sektora tako i od privatnog sektora namenjene za tržište Kosova.</p> <p>1.5. Izuzev odredbi ovog Administrativnog uputstva ne podležu Veterinarsko medicinski proizvodi koji se primenjuju na životinje koje se isključivo koriste kao kućni ljubimci i nisu namenjene za ljudsku potrošnju, kao što su: ribe akvarijuma-uključujući ribe koje se drže u zatvorenom vodenom sistemu, ptice u kavezu, domaći ili sportski golubovi, gmizavci, vodozemci, zglavkari (artropodi) koji se čuvaju u rezervoare i u kavezima - uključujući životinje koje žive slobodno u vrtovima, domaći sisari reda rodentia - glodara i zečevi.</p> <p>1.6. U slučaju izmene i dopune administrativnih uputstava ili uredbi koje se odnose na aktivne farmakološke supstance i njihova klasifikacija u pogledu gornje granice ostataka u</p>
--	---	---

<p>ushqimore me prejardhje shtazore në Republikën e Kosovës atëherë autoriteti kompetent merr masa për ndryshim respektivisht anulimin e Marketing Autorizimit në afat prej 60 ditëve që nga data e publikimit të plotësim – ndryshimeve.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 2 Përkufizimet</b></p> <p>1. Shprehjet e përdorura në këtë udhëzim administrativ, kanë këto kuptime:</p> <p>1.1. <b>“Autoriteti Kompetent”</b> nënkupton Agjencinë e Ushqimit dhe Veterinarisë-AUV</p> <p>1.2. <b>“Produkt Mjekësor Veterinar” - PMV</b> nënkupton çdo:</p> <p>1.2.1. substancë apo kombinim i substancave të cilat kanë tipare për trajtimin apo parandalimin e sëmundjeve tek kafshët; dhe</p> <p>1.2.2. substancë apo kombinim i substancave të cilat mund të përdoren ose aplikohen tek kafshët me qëllim të kthimit, përmirësimit të funksioneve fiziologjike diagnostikimit mjekësor ose rikthimit,</p>	<p>in foodstuffs of animal origin in the Republic of Kosovo, the competent authority shall take measures to amend the Marketing Authorization within 60 days from the date of publication of amendments.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 2 Definition</b></p> <p>1. Terms used in this administrative instruction have the following meaning:</p> <p>1.1. <b>"Competent Authority"</b> means the Food and Veterinary Agency-FVA.</p> <p>1.2. <b>"Veterinary Medical Product" – VMP</b> means any:</p> <p>1.2.1. substance or combination of substances which have traits for the treatment or prevention of animal diseases; and</p> <p>1.2.2. substance or combination of substances that can be used or applied to animals for the purpose of recovery, improvement of physiological functions of medical diagnosis or restoration, progression</p>	<p>prehrambenim proizvodima životinjskog porekla u Republici Kosovo onda nadležni organ preduzima mere za izmenu odnosno poništenje Dozvole za marketing u roku od 60. dana od dana objavljivanja izmene - dopune.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 2 Definicije</b></p> <p>1. Izrazi korišćeni u ovom Administrativnom uputstvu imaju sledeće značenje:</p> <p>1.1. <b>“Nadležni organ”</b> podrazumeva Agenciju za hranu i veterinu - AHV</p> <p>1.2. <b>“Veterinarsko medicinski proizvod”</b> - VMP podrazumeva:</p> <p>1.2.1. svaku supstancu ili kombinaciju supstanci koje imaju osobine za lečenje ili sprečavanje bolesti životinja; i</p> <p>1.2.2 svaku supstancu ili kombinaciju supstanci koje se mogu koristiti ili primeniti na životinje radi vraćanja, poboljšanja fizioloških funkcija, određivanja medicinske dijagnoze ili</p>
--	---	--

<p>përparimit apo modifikimit të funksioneve fiziologjike.</p> <p>1.3. <b>“Karenca”</b> nënkupton periudhën kohore nga aplikimi i fundit i produktit mjekësor veterinar tek kafsha dhe periudha kohore kur ajo kafshë mund të theret pa rrezik për konsum të produkteve me prejardhje shtazore;</p> <p>1.4. <b>“Autorizimi i Marketingut”</b> (AM) nënkupton kërkesën për të siguruar provat e dokumentacionit dhe provën fizike që cilësia, siguria dhe efikasiteti i produktit mjekësor veterinar i plasuar në Kosovë i plotëson standardet e kërkuara rregulative, me qëllim të mbrojtjes së shëndetit publik, shëndetit të kafshëve dhe ambientit në pajtim me dispozitat e këtij udhëzimi administrativ;</p> <p>1.5. <b>“Balancë i Risk Benefitit”</b> – nënkupton vlerësimin e efekteve pozitive terapeutike të produktit mjekësor veterinar në relacion me rrezikun.</p> <p>1.6. <b>“Risku lidhur me përdorimin e produktit”</b> – nënkupton çdo risk lidhur me kualitetin, sigurinë dhe efikasitetin e</p>	<p>or modification of physiological functions.</p> <p>1.3. <b>"Withdrawal "</b> means the period of time from the last application of the veterinary product to the animal and the period of time when that animal may be slaughtered without risk for consumption of products of animal origin;</p> <p>1.4. <b>"Marketing Authorization"</b> (MA) means the requirement to provide documentary evidence and physical evidence that the quality, safety and efficacy of a veterinary medicinal product placed in Kosovo meets the required regulatory standards in order to protect public health, health animals and the environment in accordance with the provisions of this Administrative Instruction;</p> <p>1.5. <b>"Benefit – Risk Balance”</b> - means the assessment of the therapeutic effects of the veterinary medicinal product in relation to the risk.</p> <p>1.6. <b>"Product use risk"</b> - means any risk related to the quality, safety and efficacy of the veterinary medicinal product.</p>	<p>povraćanja, poboljšanja ili modifikacije fizioloških funkcija.</p> <p>1.3. <b>“Karenca”</b> podrazumeva vremenski period od poslednje primene Veterinarsko medicinskog proizvoda na životinju i vremenski period kada ta životinja može biti zaklana bez rizika za potrošnju proizvoda životinjskog porekla.</p> <p>1.4. <b>“Dozvola za marketing”</b> (DM) podrazumeva zahtev za obezbeđivanje dokumentaciju i fizički dokaz da kvalitet, sigurnost i efikasnost Veterinarsko medicinskog proizvoda plasiranog na Kosovu ispunjava zatražene regulativne standarde radi zaštite javnog zdravlja, zdravlja životinja i životne sredine u skladu sa odredbama ovog Administrativnog uputstva;</p> <p>1.5. <b>“Ravnoteža rizika i koristi”</b> – podrazumeva procenu pozitivnih terapijskih efekata Veterinarsko medicinskog proizvoda u odnosu na rizik.</p> <p>1.6. <b>“Rizik u vezi upotrebe proizvoda”</b> – podrazumeva svaki rizik vezano za kvalitet, sigurnost i</p>
--	--	---

<p>produktit mjekësor veterinar.</p> <p>1.7. <b>“Përshkrimi Veterinar”</b> nënkupton çdo përshkrim për produkt Mjekësor veterinar, i lëshuar nga personi profesional i kualifikuar për këtë veprim në pajtueshmëri me legjislacionin në fuqi.</p> <p>1.8. <b>“Emri i produktit Mjekësor veterinar”</b> nënkupton emër, ose mundet me qenë një emër i ndryshëm i cili nuk shkakton konfuzion me emrin e zakonshëm, ose me emrin e zakonshëm shkencor i shoqëruar me emrin e fabrikës ose emrin e Mbajtësit të Autorizim Marketingu;</p> <p>1.9. <b>”Emri i përbashkët”</b> nënkupton emër i pa mbrojtur ndërkombëtarë, i rekomanduar nga Organizata Botërore e Shëndetësisë ose në mungesë të emrit të tillë, vjen në shprehje emri që zakonisht përdoret;</p> <p>1.10. <b>”Fortësia”</b> nënkupton përbërjen e substancës aktive e shprehur në sasi për dozë njësi, njësi për vëllim ose peshë e bazuar në formën e dozës;</p> <p>1.11. <b>“Ambalazhim Imediat”</b> nënkupton sipërfaqen e pakos apo ndonjë formë tjetër</p>	<p>1.7 <b>“Veterinary Description”</b> means any description of a veterinary medicinal product issued by a professional qualified person for such action in accordance with the legislation in force;</p> <p>1.8 <b>“Product name of the Veterinary medicine”</b> - means a name or may be a different name which does not cause confusion with the common name or the common scientific name associated with the name of the factory or the holder of the Marketing Authorization;</p> <p>1.9 <b>“Common name”</b>- means an unprotected international name, recommended by the World Health Organization or, in the absence of such name, the name commonly used;</p> <p>1.10 <b>“Strength”</b> means the composition of the active substance expressed as unit dose, unit volume or weight based on the dose form;</p> <p>1.11. <b>“Immediate Packaging”</b> means the package surface or any other form of</p>	<p>efikasnost Veterinarsko medicinskog proizvoda.</p> <p>1.7. <b>“Veterinarski recept”</b> podrazumeva svaki recept za Veterinarsko medicinski proizvod, koji se izdaje od stručnog lica kvalifikovan za ovu radnju u skladu sa važećim zakonodavstvom.</p> <p>1.8 <b>“Naziv veterinarsko medicinskog proizvoda”</b> podrazumeva naziv, a može biti i drugi naziv koji se ne pomeša sa uobičajenim nazivom ili sa naučnim nazivom praćen nazivom fabrike ili nazivom nosioca dozvole za marketing;</p> <p>1.9. <b>”Zajednički naziv”</b> podrazumeva međunarodni nezaštićeni naziv, preporučen od strane Svetske zdravstvene organizacije ili ako nema taj naziv, dolazi u obzir naziv koji se obično koristi;</p> <p>1.10. <b>”Jačina”</b> podrazumeva sastav aktivne supstance izražen u količini za jedinicu doze, jedinice zapremine ili težinu zasnovanu na oblik doze;</p> <p>1.11. <b>“Unutrašnje pakovanje”</b> podrazumeva površinu pakovanja ili</p>
--	--	--

<p>të ambalazhimit që është drejtëpërdrejtë në kontakt me produktin mjekësor veterinar;</p> <p>1.12. <b>“Ambalazhim i jashtëm”</b> nënkupton sipërfaqen e pakos apo ndonjë forme tjetër të ambalazhimit që nuk është drejtëpërdrejtë në kontakt me produktin mjekësor veterinar;</p> <p>1.13. <b>“Etiketim”</b> nënkupton përmbajtjen e shkruar grafike të produktit, shenjë figurative ose simbol, në ambalazhin imediat ose të jashtëm që ka të bëjë me produktet mjekësore veterinare;</p> <p>1.14. <b>“Fletë udhëzim në paketim”</b> nënkupton përmbajtjen e informacioneve për përdoruesin dhe i cili e shoqëron produktin mjekësor veterinar;</p> <p>1.15. <b>“Ripërtërija e Autorizimit të Marketingut”</b> nënkupton periudhën pesë (5) vjeçare të nevojshme për rivlerësimin e dosjes, përveç nëse ka ndonjë arsye për ripërtërije, pezullim ose revokim;</p> <p>1.16. <b>“Zotëruesi i Autorizimit për Marketing” - ZAM</b> nënkupton prodhuesin e formës dozuese përfundimtare të produktit mjekësor</p>	<p>packaging that is directly in contact with the veterinary medicinal product;</p> <p>1.12. <b>"Outside packaging"</b> means the surface of the package or any other form of packaging not directly in contact with the veterinary medicinal product;</p> <p>1.13. <b>"Labeling"</b> means the written graphic content or graphic character of the product, figurative mark or symbol, in the immediate or outer packaging of veterinary medicinal products;</p> <p>1.14. <b>"Packing instruction sheet"</b> means the content of the user information and accompanying the veterinary medicinal product;</p> <p>1.15. <b>"Renewal of a Marketing Authorization"</b> means the five (5) year period required for the re-evaluation of the file, unless there is any reason for renewal, suspension or revocation;</p> <p>1.16. <b>"Marketing Authorization Holder"</b> - MAH means the manufacturer of the final dosage form of the veterinary medicinal product, but</p>	<p>drugi oblik pakovanja koji je u neposrednom kontaktu sa Veterinarsko medicinskim proizvodom;</p> <p>1.12. <b>“Vanjsko pakovanje”</b> podrazumeva površinu pakovanja ili drugi oblik pakovanja koji nije u neposrednom kontaktu sa Veterinarsko medicinskim proizvodom;</p> <p>1.13. <b>“Etiketiranje”</b> podrazumeva pisani grafički sadržaj proizvoda, figurativnu oznaku ili simbol, u unutrašnjem ili vanjskom pakovanju koji se odnosi na Veterinarsko medicinske proizvode;</p> <p>1.14. <b>“Uputstvo u pakovanju”</b> podrazumeva sadržaj informacija za korisnika i koji prati Veterinarsko medicinski proizvod;</p> <p>1.15. <b>“Obnavljanje dozvole za marketing”</b> podrazumeva period od pet (5) godina potreban za ponovnu procenu dosijea, osim ako postoji razlog za obnavljanje, obustavu ili ukidanje;</p> <p>1.16. <b>“Vlasnik dozvole za marketing” - VDM</b> podrazumeva proizvođača konačnog oblika doze Veterinarsko medicinskog proizvoda, ali može biti i</p>
--	--	---



<p>veterinar, por mund të jetë edhe ndonjë person tjetër juridik që demonstron prova të besueshme siç është përcaktuar nga Autoriteti Kompetent, dhe i cili pranon përgjegjësinë për zbatim të kriterëve të Autorizim Marketingut siç është përcaktuar në këtë udhëzim administrativ.</p> <p>1.17. <b>“Përfaqësuesi i Zotëruesit të Autorizim Marketingut”</b> nënkupton personin fizik apo personin juridik, partneritet i autorizuar nga ana e zotëruesit të Autorizimit të Marketingut për t’u përfaqësuar atë në Kosovë, duhet të jetë distributor i Produkteve Mjekësore Veterinare i cili është aprovuar nga autoriteti kompetent;</p> <p>1.18. <b>“Certifikata e Autorizim Marketingut”</b> nënkupton dokumentin zyrtar i lëshuar nga ana e Autoritetit Kompetent, e cila dëshmon se një Produktë Mjekësorë Veterinarë i ka kaluar të gjitha procedurat e nevojshme të vlerësimit të përcaktuara nga AUV;</p> <p>1.19. <b>“Regjistri i Produkteve Mjekësore Veterinare”</b> nënkupton listën e produkteve Mjekësore veterinarë të autorizuar nga ana e Autoriteti</p>	<p>may also be any other legal person demonstrating reliable evidence as determined by the Competent Authority and who accepts the responsibility for the implementation of the criteria Marketing Authorization as defined in this Administrative Instruction.</p> <p>1.17. <b>"Representative of Marketing Authorization Holder"</b> means a natural person or a legal person, a partnership authorized by the Marketing Authorization Holder to represent it in Kosovo, shall be a Distributor of Veterinary Medical Products which has been approved by the Competent Authority</p> <p>1.18. <b>"Marketing Authorization Certificate"</b> means the official document issued by the Competent Authority, which proves that a Veterinary Medical Product has passed all the necessary assessment procedures established by the FVA;</p> <p>1.19. <b>"Veterinary Medicinal Products Register"</b> means the list of Veterinary Medical Products authorized by the Competent Authority, which is</p>	<p>bilo koje drugo pravno lice koje pruža pouzdane dokaze kao što je utvrđeno od Nadležnog organa i koje prihvata odgovornost za sprovođenje kriterijuma Dozvole za marketing utvrđenih u ovom Administrativnom uputstvu.</p> <p>1.17. <b>“Zastupnik vlasnika dozvole za marketing”</b> podrazumeva fizičko ili pravno lice, partnera koga ovlašćuje Vlasnik dozvole za marketing da ga zastupa na Kosovu, mora biti distributor Veterinarsko medicinskih proizvoda odobren od Nadležnog organa;</p> <p>1.18. <b>“Sertifikat o dozvoli za marketing”</b> podrazumeva službeni dokument izdat od strane Nadležnog organa, koji dokazuje da Veterinarsko medicinski proizvod je prošao sve neophodne procedure za procenu utvrđene od strane AHV-a;</p> <p>1.19. <b>“Registar veterinarsko medicinskih proizvoda”</b> podrazumeva spisak Veterinarsko medicinskih proizvoda odobrenih od Nadležnog</p>
--	---	--

<p>Kompetent, i cili përditesohet dhe publikohet së paku dy herë në vit.</p> <p>1.20. <b>“Vendimi për pezullimin e licencës (lejes)”</b> nënkupton aktin e Autoritetit Kompetent për pezullimin e licencës të prodhuesit, distributorit të Produkteve Mjekesore Veterinare, qarkullues me shumicë të produkteve Mjekesore veterinare, licencë kjo e lëshuar nga ana e Autoritetit Kompetent.</p> <p>1.21 <b>“Substancë”</b> nënkupton çdo materie që pavarësisht nga origjina mund të jetë:</p> <p>1.21.1 humane - gjak human dhe produkte të gjakut human;</p> <p>1.21.2 shtazore - mikro-organizma, kafshë të tëra, pjesë të organizmave, tajitje shtazore, toksine, ekstrakte, produkte të gjakut);</p> <p>1.21.3 bimore, - mikro-organizma, bimë, pjesë të bimëve, sekrecione/tajitje të bimëve, ekstrakte;</p> <p>1.21.4 kimike, - elemente, substanca</p>	<p>published and updated at least twice a year;</p> <p>1.20. <b>"The decision to suspend the license (permit)"</b> means the act of the Competent Authority for the suspension of the license of the manufacturer, a veterinary medicinal product distributor, of the wholesaler of veterinary medicinal products, issued by the Competent Authority;</p> <p>1.21. <b>"Substance"</b> means any matter which, irrespective of its origin, may be:</p> <p>1.21.1. human - human blood and human blood products;</p> <p>1.21.2. animal organisms - microorganisms, whole animals, parts of organisms, animal secretions, toxins, extracts, blood products);</p> <p>1.21.3. chemicals, - elements, natural chemicals and chemical products obtained by chemical reaction or synthesis;</p> <p>1.21.4 chemical, elements-natural</p>	<p>organa, koji se ažurira i objavljuje najmanje dva puta godišnje.</p> <p>1.20. <b>“Odluka o obustavi licence (dozvole)”</b> podrazumeva čin Nadležnog organa za obustavu licence proizvođača, distributera Veterinarsko medicinskih proizvoda, veleprodajnih distributera medicinskih proizvoda, licenca koja je izdata od Nadležnog organa.</p> <p>1.21. <b>“Supstanca”</b> podrazumeva svaku materiju bez obzira na poreklo, a može biti:</p> <p>1.21.1. ljudska – ljudska krv i proizvodi ljudske krvi;</p> <p>1.21.2. životinjska-mikro-organizmi, cele životinje, delovi organizama, životinjske izlučevine, toksini, ekstrakti, krvni proizvodi);</p> <p>1.21.3. biljna - mikroorganizmi, biljke, delovi biljke, sekrecija/ izlučevine biljaka, ekstrakti;</p> <p>1.21.4. hemijska - elementi,</p>
---	--	--

<p>kimike natyrale dhe produkte kimike të përfituara me reaksion kimik apo sintezë;</p> <p>1.22. <b>”Ushqimi i medikuar i kafshëve”</b> nënkupton çdo përzierje e produktit medicinal veterinar ose produktit dhe ushqimit të kafshëve, i gatshëm për dalje në treg, qëllimi i së cilës është ushqimi për kafshë pa ndonjë procesim të mëtejshëm, për arsye të shërimit apo parandalimit të ndonjë sëmundje të kafshët;</p> <p>1.23. <b>“Produkti Veterinar Mjekësor imunologjik”</b> nënkupton Produktet Mjekësore Veterinare i cili aplikohet tek kafshët me qëllim të prodhimit imunitet aktiv ose pasiv ose të diagnostikoj gjendjen e imunitetit;</p> <p>1.24. <b>“Kundërrindikacioni”</b> nënkupton reaksionin e produktit Mjekësor veterinar i cili është i dëmshëm i cili lajmërohet pa dashje pas aplikimit të dozave normale gjatë profilaksës, diagnostikimit, apo shërimit të ndonjë sëmundje ose gjatë kthimit, përmirësimit, ose modifikimit të funksioneve fiziologjike;</p> <p>1.25. <b>“Kundërrindikacioni tek njerëzit”</b></p>	<p>chemical substances and chemical products obtained by chemical reactions or synthesis.</p> <p>1.22 <b>"Medicated feeding stuff "</b> means any mixture of veterinary medicinal product or animal feed and animal feed which is intended to enter the market for animal feed without further processing for the purpose of the recovery or prevention of any animal diseases;</p> <p>1.23. <b>"Veterinary Medical Immunological Product"</b> means Veterinary Medical Products which applies to animals for the purpose of active or passive immune production or to diagnose immune status;</p> <p>1.24. <b>"Contraindication"</b> means the reaction of a veterinary medicinal product which is adversely affected after the administration of normal doses during the prophylaxis, diagnosis or recovery of any disease or during the return, improvement or modification of the physiological functions;</p> <p>1.25. <b>"Contraindication in humans"</b></p>	<p>prirodne hemijske supstance i hemijski proizvodi dobijeni hemijskom reakcijom ili sintezom;</p> <p>1.22. <b>”Lekovita stočna hrana”</b> podrazumeva svaku smešu Veterinarsko medicinskog proizvoda ili životinjskog proizvoda i hrane, spremna za tržište, čiji je cilj stočna hrana bez dalje prerade, radi lečenja ili sprečavanja bilo koje bolesti kod životinja;</p> <p>1.23. <b>“Imunološki veterinarski medicinski proizvod”</b> podrazumeva Veterinarsko medicinske proizvode koji se primenjuje na životinje radi stvaranja aktivnog ili pasivnog imuniteta ili određivanje dijagnoze stanja imuniteta;</p> <p>1.24. <b>“Kontraindikacija”</b> odrazumeva reakciju Veterinarsko medicinskog proizvoda koji je štetan i koji se nenamerno pojavljuje nakon primene normalnih doza tokom profilaksa, određivanje dijagnoze ili lečenja neke od bolesti ili tokom vraćanja, poboljšanja ili modifikacije fizioloških funkcija;</p> <p>1.25. <b>“Kontraindikacija kod ljudi”</b></p>
---	---	--

<p>nënkupton reaksionin i cili është i dëmshëm dhe padashje i cili paraqitet tek njerëzit si pasojë e ekspozimit ndaj Produkteve Mjekësore Veterinare;</p> <p>1.26. <b>“Kundërindikacion Serioz”</b> nënkupton një reaktion anësor i cili rezulton me vdekje, rrezikon jetën, rezulton me paaftësi apo pafuqi të shprehur apo me një anomali kongjenitale/defekt nga lindja, të cilat shenja janë permanente ose të prolonguar tek kafshët e trajtuara.</p> <p>1.27. <b>“Kundërindikacion i papritur”</b> - nënkupton një reagim anësor, natyra, ashpërsia apo përfundimi i të cilit nuk është në pajtim me përmbledhjen e karakteristikave të produktit (PKP).</p> <p>1.28. <b>“Farmakovigjilenca”</b>- nënkupton veprimet të cilat lidhen me detektimin, vlerësimin, të kuptuarit dhe parandalimin e efekteve anësore ose të çfarëdo çështjeje tjetër në lidhje me medikamentin;</p> <p>1.29. <b>“MBPZHR”</b> nënkupton Ministrinë përkatëse për Bujqësi, Pylltarisë dhe Zhvillimit Rural.</p>	<p>means a reaction which is harmful and unplanned in humans as a result of exposure to veterinary medicinal products;</p> <p>1.26. <b>"Serious contraindication"</b> means a side reaction that results in death, life threatening, resulting in an invalid disabling or an impotence or congenital anomalies / birth defects, which are permanent or prolonged signs in the treated animals;</p> <p>1.27. <b>"Unexpected Contraindication"</b> - means a side reaction, the nature, severity or ending of which is not in accordance with the summary of product characteristics (PKP).</p> <p>1.28. <b>"Pharmacovigilance"</b> - means actions related to the detection, evaluation, understanding and prevention of side effects or any other issues related to the drug;</p> <p>1.29. <b>“MAFRD”</b> means the relevant Ministry of Agriculture, Forestry and Rural Development.</p>	<p>podrazumeva reakciju koja je štetna i nenamerno se pojavljuje kod ljudi kao posledica izloženosti Veterinarsko medicinskim proizvodima;</p> <p>1.26. <b>“Ozbiljna kontraindikacija”</b> podrazumeva sporednu reakciju koja rezultira smrću, ugrožava život, rezultira izražavanjem nesposobnosti ili slabosti ili slabošću ili kongenitalnom/ manom od rođenja, znaci koji su trajni ili dugoročni kod lečenih životinja.</p> <p>1.27. <b>“Neočekivana kontraindikacija”</b> – podrazumeva sporednu reakciju čija priroda, oštrina ili kraj nije u skladu sa skupom karakteristika proizvoda (SKP).</p> <p>1.28. <b>“Farmakovigilencija”</b> (praćenje neželjenih efekata lekova)- podrazumeva radnje koje se odnose na otkrivanje, procenu, shvatanje i sprečavanje neželjenih efekata ili bilo koja druga pitanja koja se odnose na lek;</p> <p>1.29. <b>“MPŠRR”</b> podrazumeva odgovarajuće Ministarstvo za poljoprivredu, šumarstvo i ruralni razvoj.</p>
--	---	---

<p style="text-align: center;"><b>Neni 3</b> <b>Autorizimi i Marketingut</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Article 3</b> <b>Marketing Authorization</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Član 3</b> <b>Dozvola za marketing</b></p>
<p>1. Me qëllim të marrjes së Autorizimit për Marketing Produkti Mjekësor Veterinar duhet të aprovohet sipas kritereve të përcaktuara në këtë udhëzimi administrativ.</p> <p>2. Certifikata për Autorizim të Marketingut do të lëshohet për pesë (5) vite me mundësi ripërtirje.</p> <p>3. Të gjitha substancat aktive të produktit Mjekësor veterinar duhet të jenë të përfshira në listën e cila përcaktohet në Udhëzimin Administrativ përkatës të aprovuar nga Ministria e Bujqësisë, Pylltarisë dhe Zhvillimit Rural..</p> <p>4. Zotëruesi i autorizim marketingut duhet të përfaqësohet nga përfaqësuesi i autorizuar, kjo duhet të ceket qartë në aplikacion, përfshirë kontakt personin përgjegjës për aplikim.</p> <p>5. Kërkesa zyrtare duhet të prezantohet tek organi kompetent, e cila duhet të përfshijë informatat me sa vijon :</p>	<p>1. For the purpose of obtaining Marketing Authorization, the Veterinary Medical Product must be approved according to the criteria set out in this Administrative Instruction.</p> <p>2. The Marketing Authorization Certificate shall be issued for five (5) years with renewal opportunities.</p> <p>3. All active substance of veterinary medicine should be included in the list set out in the relevant Administrative Instruction approved by the Ministry of Agriculture, Forestry and Rural Development.</p> <p>4. The marketing authorization holder must be represented by the authorized representative; this must be clearly stated in the application, including the contact person responsible for the application.</p> <p>5. Official request should be presented at the competent body, which shall include the following information:</p>	<p>1. U cilu dobijanja Dozvole za marketing, Veterinarsko medicinski proizvod mora se odobriti na osnovu kriterijuma utvrđenih ovim Administrativnim uputstvom.</p> <p>2. Sertifikat o dozvoli za marketing se izdaje na pet (5) godina uz mogućnost obnavljanja.</p> <p>3. Sve aktivne supstance Veterinarsko medicinskog proizvoda moraju biti uključene u spisak koji se utvrđuje u odgovarajućem Administrativnom uputstvu odobrenom od strane Ministarstva za poljoprivredu, šumarstvo i ruralni razvoj.</p> <p>4. Vlasnik dozvole za marketing mora biti zastupljen od strane ovlašćenog zastupnika, to mora biti jasno navedeno u aplikaciji, uključujući osobu za kontakt odgovorna za apliciranje.</p> <p>5. Službeni zahtev treba se podneti Nadležnom organu i mora imati sledeće informacije:</p>

<p>5.1. Emri dhe adresa e Zotëruesit të Autorizim Marketingut, dhe përfaqësuesit zyrtar të tij në Kosovë;</p> <p>5.2. emri i produktit mjekësor veterinar;</p> <p>5.3. forma farmaceutike dhe fortësia;</p> <p>5.4. përbërja - kualitative dhe kuantitative;</p> <p>5.5. lloji i kafshës;</p> <p>5.6. dokumentacioni shkencor në pajtim me dispozitat e këtij udhëzimi administrativ;</p> <p>5.7. dëshmi mbi pagesat për aplikim të Autorizim Marketingut.</p>	<p>5.1 The name and address of the Marketing Authorization Holder, and his / her official representative in Kosovo;</p> <p>5.2. the name of the veterinary medicinal product;</p> <p>5.3. pharmaceutical form and strength;</p> <p>5.4. qualitative and quantitative; composition</p> <p>5.5. Animal specie;</p> <p>5.6 Scientific documentation in accordance with the provisions of this administrative instruction;</p> <p>5.7 proof of payment for application for Marketing Authorization.</p>	<p>5.1. ime i adresu Vlasnika dozvole za marketing i njegovog službenog zastupnika na Kosovu;</p> <p>5.2. naziv Veterinarsko medicinskog proizvoda;</p> <p>5.3. farmaceutski oblik i jačinu;</p> <p>5.4. kvalitativni i kvantitativni sastav;</p> <p>5.5. vrstu životinje;</p> <p>5.6. naučnu dokumentaciju u skladu sa odredbama ovog Administrativnog uputstva;</p> <p>5.7. dokaz o uplati za apliciranje za Dozvolu za marketing.</p>
<p>6. Dokumentacionin relevant i cili do të kërkohet nga autoriteti kompetent, duhet të prezantohet sipas ligjit për përdorimin e gjuhëve zyrtare në Kosovë.</p> <p>7. Afati kohor për dhënien e Autorizim Marketingut është 210 ditë pune, përveç në raste të arsyeshme. Afati kohor mund të</p>	<p>6. The relevant documentation that will be required by the competent authority shall be presented according to the law on the use of official languages in Kosovo.</p> <p>7. The deadline for issuing a Marketing Authorization is 210 working days, except in reasonable cases. The deadline can be</p>	<p>6. Odgovarajuća dokumentacija koju zahteva Nadležni organ mora se podneti na osnovu Zakona o upotrebi službenih jezika na Kosovu.</p> <p>7. Vremenski rok za izdavanje Dozvole za marketing je 210. radnih dana, osim u opravdanim slučajevima. Vremenski rok se</p>

<p>pezullohet “clock stop“ për derisa të mos sjellët dokumentacioni i nevojshëm.</p> <p>8. Autoriteti kompetent mban të drejtën e refuzimit të aplikacionit në rast se nuk ka prova të mjaftueshme mbi kualitetin, sigurinë, dhe efikasitetin e produktit mjekësor veterinar.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 4 Procedurat</b></p> <p>1. Aplikuesi për Autorizim Marketingu do të nënshtrohet procedurave të përcaktuara sipas këtij udhëzimi administrativ.</p> <p>2. Aplikuesi duhet që ta plotësoj formularin e aplikimit si dhe të prezantoj dosjet përmes postës elektronike ose në formë elektronike në CD.</p> <p>3. Procedura e thjeshtësuar – për produktin Mjekësor veterinar i cili gjendet në tregun e Kosovës, zotëruesi i Autorizimit për Marketing duhet të prezantoj:</p> <p style="padding-left: 40px;">3.1. Aplikacionin, dosjen me informata;</p> <p style="padding-left: 40px;">3.2. Pjesën administrative - Pjesa IA, duke përfshirë kopjen e azhurnuar të një certifikate mbi autorizim të marketingut;</p>	<p>suspended "clock stop" until the required documentation is brought.</p> <p>8. The competent authority reserves the right to reject the application if there is insufficient evidence of the quality, safety, and efficacy of the veterinary medicinal product.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 4 Procedures</b></p> <p>1. The Marketing Authorization Applicant shall be subject to the procedures established under this Administrative Instruction.</p> <p>2. The applicant must complete the application form and present the files by e-mail or electronically on the CD.</p> <p>3. The simplified procedure - for the Veterinary Medical product located in the Kosovo market, the Marketing Authorization Holder should introduce:</p> <p style="padding-left: 40px;">3.1. Application, information folder;</p> <p style="padding-left: 40px;">3.2. Administrative Part - Part IA, including an updated copy of a Marketing Authorization Certificate;</p>	<p>može obustaviti sa “clock stop“-om dok se ne donese potrebna dokumentacija.</p> <p>8. Nadležni organ zadržava pravo odbijanja aplikacije ukoliko nema dovoljno dokaza o kvalitetu, sigurnosti i efikasnosti Veterinarsko medicinskog proizvoda.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 4 Procedure</b></p> <p>1. Aplikant za Dozvolu za marketing podleže procedurama utvrđenim ovim Administrativnim uputstvom.</p> <p>2. Aplikant mora popuniti aplikaciju kao i da dostavi dosjee putem elektronske pošte ili elektronski na CD-u.</p> <p>3. Jednostavna procedura – za Veterinarsko medicinski proizvod koji se nalazi na tržištu Kosova, Vlasnik dozvole za marketing mora podneti:</p> <p style="padding-left: 40px;">3.1. Aplikaciju, dosije sa informacijama;</p> <p style="padding-left: 40px;">3.2. Administrativni deo - Deo IA, uključujući ažuriranu kopiju Sertifikata o dozvoli za marketing;</p>
--	---	---

<p>3.3. Përmbledhjen Karakteristike të Produktit (PKP), ambalazhin, etiketimin dhe fletë udhëzimin;</p> <p>3.4. Dokumentacionin mbi Raportin Kritik të Ekspertit mbi kualitetin, sigurinë dhe efikasitetin.</p> <p>4. Pranim i drejtpërdrejt i autorizimit për marketing nga shtetet anëtare të BE-së - për produktin Mjekësor veterinar i cili është regjistruar në një nga shtetet anëtare të BE-së, sipas kësaj procedure zotëruesi i Autorizimit për Marketing duhet të prezantoj:</p> <p>4.1. Aplikacionin, Dosjen me informata,</p> <p>4.2. Pjesën Administrative të dosjes - Pjesa IA, duke përfshirë kopjen e Autorizim Marketingut nga shteti ku është bërë regjistrimi,</p> <p>4.3. Përmbledhjen Karakteristike të Produktit (PKP), ambalazhin, etiketimin dhe fletë udhëzimin,</p>	<p>3.3. Characteristic Product Summary (PKP), Packaging, Labeling and Guidance Sheet;</p> <p>3.4. Documentation on Critical Expert Report on Quality, Safety and Efficiency.</p> <p>4. Direct admission of marketing authorization from EU Member States - for veterinary medicinal product that has been registered in one of the EU Member States, according to this procedure the Marketing Authorization Holder should introduce:</p> <p>4.1. Application, Information File,</p> <p>4.2. The Administrative Part of the File - Part IA, including a copy of the Marketing Authorization from the country where the registration was made,</p> <p>4.3. Characteristic Product Summary (PKP), Packaging, Labeling and Guidance Sheet,</p>	<p>3.3. Sažetak karakteristika proizvoda (SKP), pakovanje, etiketiranje i uputstvo;</p> <p>3.4. Dokumentaciju o kritičnom izveštaju stručnjaka o kvalitetu, sigurnosti i efikasnosti.</p> <p>4. Direktno priznavanje dozvole za marketing od država članica EU-a – za Veterinarsko medicinski proizvod koji je registrovan u jednoj od zemlji članica EU-a, prema ovoj proceduri Vlasnik dozvole za marketing mora podneti:</p> <p>4.1. Aplikaciju, dosije sa informacijama,</p> <p>4.2. Administrativni deo dosijea - deo IA, uključujući kopiju Dozvole za marketing od države u kojoj je vršena registracija,</p> <p>4.3. Sažetak karakteristika proizvoda (SKP), pakovanje, etiketiranje i uputstvo;</p>
---	---	--



<p>4.4. Raporti i Konsoliduar i vlerësimit i përpiluar në shtetin ku është bërë regjistrimi.</p> <p>5. Procesi i plotë i Autorizim Marketingut dhe vlerësimit për aplikacion të ri, si, për PMV veterinar i cili asnjëherë nuk ka qenë i plasuar në tregun e Kosovës, pas nënshkrimit të këtij udhëzimi administrativ do të jetë e mundur të bëhet procedura nacionale e vlerësimit për dosjen e plotë.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 5 Procedurat e Procesimit</b></p> <p>1. AUV do të pranoj aplikacionet për Autorizim të Marketingut, duke përfshirë dokumentacionin dhe mostrën e produktit.</p> <p>2. AUV mundet të lëshoj autorizim importi të përkohshëm për produktet të cilat janë në procedurën e thjeshtësuar ose në procedurën për pranim të drejtpërdrejt.</p> <p>3. AUV duhet të vendosë për lëshimin apo refuzimin e AM për PMV apo refuzim e autorizimit në periudhë kohore prej 210 ditë pas validimit.</p> <p>4. Nëse është e nevojshme për informata shtesë për ndonjë çështje specifike, periudha kohore nga paragrafi 3 i këtij neni mundet të</p>	<p>4.4. Consolidated assessment report compiled in the country where the census was made.</p> <p>5. The complete marketing authorization and evaluation process for a new application such as a veterinary CPW which has never been placed on the Kosovo market after signing this Administrative Instruction will be possible to make the complete national evaluation procedure of the file.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 5 Processing Procedures</b></p> <p>1. FVA will accept applications for Marketing Authorization, including documentation and product sample.</p> <p>2. The FVO may issue a temporary import authorization for products which are in the simplified procedure or in the procedure for direct admission.</p> <p>3. FVA should decide to issue or refuse MA for VMP or to refuse authorization within a period of 210 days after validation.</p> <p>4. If additional information is required for any specific issue, the time period from paragraph 3 of this Article may be</p>	<p>4.4. Konsolidovani izveštaj o proceni izrađen u državi u kojoj je vršena registracija.</p> <p>5. Puni proces Dozvole za marketing i procena za novu aplikaciju kao za veterinarski VMP koji nikada nije bio plasiran na tržištu Kosova, nakon potpisivanja ovog Administrativnog uputstva biće omogućeno da se vrši nacionalna procedura procene za puni dosije.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 5 Procedura obrade</b></p> <p>1. AHV će primati aplikacije za Dozvolu za marketing, uključujući dokumentaciju i uzorak proizvoda.</p> <p>2. AHV može izdati dozvolu za privremeni uvoz proizvoda koji su u jednostavnoj proceduri ili u proceduri direktnog priznavanja.</p> <p>3. AHV mora odlučiti o izdavanju ili odbijanju DM za VMP ili odbijanju dozvole u vremenskom periodu od 210. dana nakon overavanja.</p> <p>4. Ako su potrebne dodatne informacije o nekom specifičnom pitanju, vremenski period iz stava 3. ovog člana se može</p>
---	---	--

<p>shtyhet. Për këtë do të njoftohet zotëruesi i Autorizim Marketingut apo përfaqësuesi i tij.</p> <p>5. Në rast të refuzimit të aplikacionit për Autorizim Marketing, AUV duhet të siguroj shpjegim në formën e shkruar për zotëruesin e Autorizim Marketingut apo përfaqësuesit të tij. Aplikuesi, kërkesa e të cilit është refuzuar ka të drejtë ankese ndaj Autoritetit Kompetent.</p> <p>6. Certifikata e Autorizim Marketingut do të bashkëngjitet si pjesë integrale e informatave të aprovuara nga PKP, fletë udhëzimi dhe literatura</p>	<p>postponed. The Marketing Authorization Holder or his representative will be notified.</p> <p>5. In case of refusal of the Marketing Authorization Application, FVA shall provide written explanation to the Marketing Authorization Holder or its representative. The applicant whose claim has been rejected has the right to appeal to the Competent Authority.</p> <p>6. The Marketing Authorization Certificate will be attached as an integral part of the information approved by the PKP, instruction leaflet and literature.</p>	<p>odložiti. O tome će biti obavešten Vlasnik dozvole za marketing ili njegov zastupnik.</p> <p>5. U slučaju odbijanja aplikacije za Dozvolu za marketing, AHV mora dati pisano objašnjenje Vlasniku dozvole za marketing ili njegovom zastupniku. Aplikant, čiji je zahtev odbijen ima pravo na žalbu protiv Nadležnog organa.</p> <p>6. Sertifikat o dozvoli za marketing će se priložiti kao sastavni deo informacija odobrenih od strane SKP-a, uputstvo i literatura.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Neni 6</b> <b>Komisioni për Vlerësimin e Produkteve Mjekësore Veterinare</b></p> <p>1. Komisioni për Vlerësimin e Produkteve Mjekësore Veterinare (në tekstin e mëtejme KVPMV) do të nominohet si konsulltant dhe këshilltarë i AUV -ës për të gjitha çështjet lidhur me aplikimin për Autorizim të Marketingut, ripërtrierjen, variacionet, eksperimentet klinike dhe farmakovigjilencën.</p> <p>2. Çdo anëtarë i KVPMV duhet të deklarohet publikisht për çdo interes direkt apo indirekt financiar nga industria farmakologjike, që</p>	<p style="text-align: center;"><b>Article 6</b> <b>Committee for Evaluation of Veterinary Medical Products</b></p> <p>1. The Committee for Evaluation of Veterinary Medical Products (hereinafter referred to as CVVMP) will be nominated as a VET Consultant and Advisor for all issues related to the Marketing Authorization Application, renewal, variations, clinical experiments and pharmacovigilance.</p> <p>2. Each member of the CVVMP shall be publicly declared for any direct or indirect</p>	<p style="text-align: center;"><b>Član 6</b> <b>Komisija za procenu Veterinarsko medicinskih proizvoda</b></p> <p>1. Komisija za procenu Veterinarsko medicinskih proizvoda (u daljem tekstu: KPVMP) će biti imenovana za konsultacije i davanja saveta AHV-u o svim pitanjima u vezi apliciranja za Dozvolu za marketing, obnovu, varijaciju (promenu), kliničke eksperimente i farmakovigilenciju.</p> <p>2. Svi članovi KPVMP-a treba da se javno izjasne za bilo koji direktan ili indirektan finansijski interes od farmakološke</p>

<p>mund të ndikojë në objektivitetin e tyre, dhe të sigurojë që aktiviteti i tyre është për interes publik dhe i pavarur.</p> <p>3. Anëtarët e KVPMV emërohen me vendim të Kryeshefit Ekzekutiv të AUV-së me mandat tre (3) vjeçar.</p> <p>4. Pagesa dhe çështjet tjera lidhur me KVPMV janë të rregulluara me Udhëzimin Administrativ përkatës të aprovuar nga MBPZHR</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 7</b> <b>Refuzimi i Autorizimit për Marketing</b></p> <p>1. Një produkt mjekësor veterinar nuk mundet të aprovohet për AM nëse :</p> <p>1.1. Procesi i aplikimit nuk është sipas anekseve të këtij udhëzimi administrativ;</p> <p>1.2. Efikasiteti i Produktit Mjekësor veterinar nuk është paraqitur në mënyrë adekuate;</p> <p>1.3. Produkti Mjekësor Veterinar në bazë të kushteve të propozuara për përdorim mundet të jetë i rrezikshëm;</p>	<p>financial interest from the pharmacological industry that may affect their objectivity and ensure that their activity is independent and in the public interest.</p> <p>3. The members of the CVVMP are appointed by a decision of the Chief Executive of FVA for a mandate of three (3) years.</p> <p>4. Payments and other issues related to the CVVMP are regulated by the respective Administrative Instruction approved by MAFRD.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 7</b> <b>Refusal of Marketing Authorization</b></p> <p>1. A veterinary medicinal product may not be approved for MA if:</p> <p>1.1. The application process is not compliant Annexes to this Administrative Instruction;</p> <p>1.2. Efficacy of Veterinary Medical Product is not adequately presented;</p> <p>1.3. The Veterinary Medical Product based on the proposed conditions of use may be dangerous;</p>	<p>industrije, koji može uticati na njihovu objektivnost i obezbediti da njihova aktivnost bude od javnog i nezavisnog interesa.</p> <p>3. Članovi KPVMP-a će odlukom izvršnog načelnika AHV-a biti imenovani na mandat od tri (3) godine.</p> <p>4. Plaćanje i druga pitanja vezana za KPVMP će biti regulisana odgovarajućim administrativnim uputstvom odobreno od strane MPŠRR-a.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 7</b> <b>Odbijanje Dozvole za marketing</b></p> <p>1. Veterinarsko medicinski proizvod se ne može odobriti za DM ukoliko:</p> <p>1.1. Proces apliciranja nije u skladu sa priložima ovog Administrativnog uputstva;</p> <p>1.2. Efikasnost Veterinarsko medicinskog proizvoda nije adekvatno predstavljen;</p> <p>1.3. Veterinarsko medicinski proizvod na osnovu predloženih uslova za upotrebu može biti opasan;</p>
---	---	---

<p>1.4. Informatat teknike nuk i referohen produktit të paraqitur si aspektit kualitativ dhe kuantitativ të komponimit;</p> <p>1.5. Kategoria e propozuar nuk është e mjaftueshme për mbrojtjen e shëndetit publik pas konsumimit të produktit ushqimor me prejardhje nga kafsha e trajtuar ose nuk është konform Rregulloreve apo udhëzimeve administrative mbi përcaktimin e kufirit maksimal të mbetjeve;</p> <p>1.6 . Përdorimi i produktit është kundër rregullave ligjore nacionale;</p> <p>1.7. Përdorimi i produktit Mjekësor veterinar mund të paraqes rrezik serioz për shëndetin publik, shëndetin e kafshëve ose ambientin.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 8</b> <b>Pezullimi ose Variacioni i Autorizim Marketingut</b></p> <p>1. Rrezikimi i shëndetit publik, shëndetit të kafshëve dhe ambientit mund të jenë arsye për pezullimin ose variacionin e autorizim marketingut.</p>	<p>1.4. Technical information is not referred to the product presented as the qualitative and quantitative aspect of the compound;</p> <p>1.5. The proposed range is not sufficient for the protection of public health after consuming a food product originating in treated animals or is not in conformity with the Regulations or Administrative Instructions on the Determination of Maximum Residue Limit;</p> <p>1.6. Use of the product is against national legal rules;</p> <p>1.7. Product Use Veterinary medicine may pose a serious risk to public health, animal health or the environment.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 8</b> <b>Suspension or Variation of Marketing Authorization</b></p> <p>1. Endangering public health, animal health and the environment may be grounds for suspension or variation and marketing authorization.</p>	<p>1.4. Tehničke informacije ne odnose se na predstavljene proizvode ni u kvalitativnom ni u kvantitativnom smislu jedinjenja;</p> <p>1.5. Predložena kategorija nije dovoljna za zaštitu javnog zdravlja nakon potrošnje prehrambenog proizvoda poreklom od lečene životinje ili nije u skladu sa administrativnim uredbama ili uputstvima o utvrđivanju gornje granice ostataka;</p> <p>1.6. Upotreba proizvoda je u suprotnosti sa nacionalnim zakonskim propisima;</p> <p>1.7. Upotreba Veterinarsko medicinskog proizvoda može predstaviti ozbiljnu opasnost po javnom zdravlju, zdravlju životinja ili životnu sredinu.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 8</b> <b>Obustava ili varijacija Dozvole za marketing</b></p> <p>1. Ugrožavanje javnog zdravlja, zdravlja životinja i životne sredine može biti razlog za obustavu ili varijaciju Dozvole za marketing.</p>
---	---	--

<p>2. Programi i inspektimit monitorues, kontrollimi i mbetjeve, ose farmakovigilencës i reaksioneve të papritura anësore mund të rezultojnë me vendim për restriksione lidhur me autorizim marketing, si:</p> <p>2.1. Paraqitja e informacioneve në etiketë ose fletë udhëzim;</p> <p>2.2. Kufizon kushtet e qasjes së Autorizim Marketingut;</p> <p>2.3. Kërkon studime komplementare.</p> <p>3. Arsyet e për të cilat AUV-u vendosë për suspendim të një AM janë:</p> <p>3.1. Termet e kualitetit nuk përkasin brenda certifikatës për autorizim marketing;</p> <p>3.2. Indikacionet të prezantuara në fletë udhëzim ose në literaturë nuk përkasin me certifikatën e autorizimit;</p> <p>3.3. Zotëruesi i Autorizim Marketingut ose përfaqësuesi i tij në Kosovë dështon në përmbushjen e obligimeve të tija sipas dispozitave të këtij udhëzimi administrativ;</p>	<p>2. The monitoring inspection program, waste control, or pharmacovigilance of unexpected side reactions may result in a decision on restrictions regarding marketing authorization, such as:</p> <p>2.1. Presentation of information on the label or instruction leaflet;</p> <p>2.2. Limits the terms of access to the Marketing Authorization;</p> <p>2.3. Requires complementary studies.</p> <p>3. The reasons for which the FVA decides to suspend an MA are:</p> <p>3.1. Quality terms do not belong within the marketing authorization certificate;</p> <p>3.2. The indications presented in the instruction leaflet or in the literature do not belong to the certificate of authorization;</p> <p>3.3. The Marketing Authorization Holder or his representative in Kosovo fails to fulfill his obligations under the provisions of this Administrative Instruction;</p>	<p>2. Program nadzorne inspekcije, kontrola ostataka ili farmakovigilencije neočekivanih sporednih reakcija može ishoditi odlukom o restrikcijama u pogledu Dozvole za marketing, kao što je:</p> <p>2.1. Prikazivanje informacija na etiketi ili uputstvu;</p> <p>2.2. Ograničava uslove pristupa Dozvole za marketing;</p> <p>2.3. Zahteva dopunske studije.</p> <p>3. Razlozi zbog kojih AHV odlučuje za obustavu DM-a su:</p> <p>3.1. Uslovi kvaliteta ne odgovaraju Sertifikatu o dozvoli za marketing;</p> <p>3.2. Indikacije predstavljene u uputstvu ili literaturi ne odgovaraju Sertifikatu o dozvoli;</p> <p>3.3. Vlasnik dozvole za marketing ili njegov zastupnik na Kosovu ne može da ispuni svoje obaveze predviđene odredbama ovog Administrativnog uputstva;</p>
---	--	---

<p>3.4. Raportimi i reaksioneve anësore, të cilat reaksione pas analizave tregojnë një nivel të pamjaftueshëm të sigurisë gjatë përdorimit të tij.</p> <p>4. AUV duhet të informoj zotëruesin e Autorizim Marketingut ose përfaqësuesin e tij për arsyet e përmirësimit të ndryshimeve të cilat do të përfshiheshin në Autorizim Marketing, dhe të përgatit kornizën kohore për zbatimin e vendimit.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 9 Ripërtëritja</b></p> <p>1. Çdo AM duhet të ripërtërihet pas pesë (5) viteve.</p> <p>2. Kërkesa për ripërtrirje duhet të bëhet 90 ditë para skadimit të AM. Dokumentacioni duhet të përfshijë:</p> <p>2.1. formën e aplikacionit;</p> <p>2.2. dëshminë e pagesës;</p> <p>2.3. pjesa e 1 - Informatat administrative, KPP, Fletë udhëzimi dhe etiketimi, raportet e ekspertëve;</p> <p>2.4. informata relevante - historiku i variacioneve i prezantuar përmes kohës së produktit dhe informatat shkencore të</p>	<p>3.4. Reporting side-effects, which reactions after analysis show an insufficient level of safety during its use.</p> <p>4. The FVA should inform the Marketing Authorization Holder or his representative of the reasons for improving the changes that would be included in the Marketing Authorization and to prepare a timeline for the implementation of the decision.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 9 Renewal</b></p> <p>1. Each AM should be renewed after five (5) years.</p> <p>2. The renewal request must be made 90 days before AM expires. The documentation should include:</p> <p>2.1. application form;</p> <p>2.2. proof of payment;</p> <p>2.3. section 1 - Administrative Information, CPC, Guidance and Labeling Sheet, expert reports;</p> <p>2.4. relevant information - the history of variations introduced through product time and updated scientific information;</p>	<p>3.4. Prijavlјivanje sporednih reakcija, koje nakon analize pokazuju nedovoljan nivo sigurnosti tokom njegove upotrebe.</p> <p>4. AHV mora obavestiti Vlasnika dozvole za marketing ili njegovog zastupnika o razlozima ispravke promena koje će biti obuhvaćene u Dozvoli za marketing i priprema vremenski okvir za izvršenje odluke.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 9 Obnavljanje</b></p> <p>1. Svaki DM mora biti obnovljen nakon (5) godina.</p> <p>2. Zahtev za obnavljanje mora se podneti 90. dana pre isteka roka DM-a, Dokumentacija mora obuhvatiti:</p> <p>2.1. aplikaciju;</p> <p>2.2. dokaz o uplati;</p> <p>2.3. deo 1 – Administrativne informacije, SPC, uputstvo i etiketiranje, izveštaje stručnjaka;</p> <p>2.4. relevantne informacije– istorijat varijacija prikazane kroz vreme proizvoda i ažurirane naučne</p>
---	--	---

<p>përditësuara;</p> <p>2.5. shënimet mbi farmakovigjilencën.</p> <p>3. AUV brenda 90 dite lëshon certifikatën e ripërtërirë, pas vlerësimit të dokumentacionit përkatës.</p> <p>4. Pas skadimit të AM dhe nëse nuk ka pasur ripërtërirje produktet të cilat janë në treg mund të qëndrojnë në treg në afat deri 18 muaj prej datës së skadimit të tyre.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 10</b> <b>Obligimet e Zotëruesit të Autorizim Marketingut</b></p> <p>1. Zotëruesi i Autorizim Marketingut ka për obligim të propozojë të gjitha variacionet e nevojshme me qëllim të implementimit të metodave të validuara shkencore dhe informatave, në bazë të progresit teknik dhe shkencorë.</p> <p>2. Zotëruesi i Autorizim Marketingut është përgjegjës që të siguroj se produkti Mjekësor veterinar i autorizuar do të vazhdoj t'i plotësoj standardet kualitative, duke përfshirë informacionet e bashkangjitura në certifikatë si dhe informatat të cilat kanë të bëjnë me etiketimin dhe fletë udhëzimin.</p>	<p>2.5. pharmacovigilance notes.</p> <p>3. The FVA within 90 days issues a renewed certificate after evaluating the relevant documentation.</p> <p>4. After the MA expires and if there is no renewal, the products that are in the market can remain on the market within 18 months from the expiration date.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 10</b> <b>Obligations of the Marketing Authorization Holder</b></p> <p>1. The Marketing Authorization Holder is obliged to propose all necessary variations for the purpose of implementing validated scientific methods and information, based on technical and scientific progress.</p> <p>2. The Marketing Authorization Holder is responsible for ensuring that the authorized veterinary medical product will continue to meet the qualitative standards, including the information attached to the certificate, as well as information regarding the labeling and guidance leaflet.</p>	<p>informacije;</p> <p>2.5. podaci o farmakovigilenciji.</p> <p>3. AHV u roku od 90. dana izdaje obnovljeni sertifikat, nakon razmatranja odgovarajuće dokumentacije.</p> <p>4. Nakon isteka DM-a i ukoliko nije bilo obnavljanja, proizvodi koji se nalaze na tržištu mogu ostati na tržištu još 18. meseci nakon isteka njihovog roka.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 10</b> <b>Dužnosti Vlasnika dozvole za marketing</b></p> <p>1. Vlasnik dozvole za marketing je dužan da predloži sve potrebne varijacije za sprovođenje proverenih naučnih metoda i informacija, na osnovu tehničkog i naučnog napretka.</p> <p>2. Vlasnik dozvole za marketing je odgovoran da obezbedi da dozvoljeni Veterinarski medicinski proizvod će nastaviti da ispuni standarde kvaliteta, uključujući informacije priložene sertifikatu kao i informacije u vezi etiketiranja i uputstva.</p>
--	--	---

<p align="center"><b>Neni 11</b> <b>Autorizimi për produkte të posaçme</b></p>	<p align="center"><b>Article 11</b> <b>Authorization for special products</b></p>	<p align="center"><b>Član 11</b> <b>Dozvola za posebne proizvode</b></p>
<p>1. Rastet e posaçme siç janë vuajtjet e kafshëve ose arsyet e ndryshme shëndetësore të kafshëve, në këto raste AUV mundet të lëshoj autorizim importi për produkt specifik, i cili nuk është në dispozicion në tregun e Kosovës.</p> <p>2. Nëse një PMV veterinar është çështje e Autorizimit Special, do të përdoret në një kafshë apo grup i vogël i kafshëve të destinuara për konsum publik, AUV do t'i aplikojë kushtet me sa vijon:</p> <p>2.1. të siguroj që substanca aktive farmakologjike e Produktit Mjekësor Veterinar është e përfshirë në listën e substancave farmakologjike të lejuara nga AUV.</p> <p>2.2. respektimi i karences së produktit Mjekësor veterinar;</p> <p>2.3. nëse nuk ka informacione tjera, duhet të aplikohet karenca e duhur, i regjistruar në mënyrë të rregullt për llojet e kafshëve në fjalë, dhe nuk duhet të jetë më pak se:</p> <p>2.3.1. 7 ditë për vezë;</p>	<p>1. Special cases such as animal suffering or various animal health reasons, in these cases the FVA may issue import authorizations for a specific product which is not available in the Kosovo market.</p> <p>2. If a Veterinary Medicinal Product (VMP) is a matter of a Special Authorization, it shall be used in a small animal or small group of animals destined for public consumption, the FVA shall apply the following conditions:</p> <p>2.1. to ensure that the pharmacological active substance of the Veterinary Medical Product is included in the list of pharmacological substances permitted by the FVA.</p> <p>2.2. respect the withdrawal of the 1 Veterinary medicinal product:</p> <p>2.3. if there is no other information, properly cared for regularly registered species of the animals concerned should be applied and should not be less than:</p> <p>2.3.1.7 days for eggs</p>	<p>1. Posebni slučajevi kao što su patnje životinja ili različiti zdravstveni razlozi životinja, u ovim slučajevima AHV može izdati dozvolu za uvoz određenog proizvoda koji nije dostupan na tržištu Kosova.</p> <p>2. Ukoliko VMP podleže posebnoj dozvoli, koristiće se na jednu životinju ili na manju grupu životinja namenjena za javnu potrošnju, AHV će primeniti sledeće uslove:</p> <p>2.1. obezbediće da farmakološka aktivna supstanca Veterinarsko medicinskog proizvoda se nalazi u spisak farmakoloških supstanci odobrenih od strane AHV-a.</p> <p>2.2. poštuje kadencu Veterinarsko medicinskog proizvoda;</p> <p>2.3. ukoliko nema drugih informacija, treba primeniti pravu karenca, propisno registrovana za vrste dotičnih životinja i ne sme biti manja od:</p> <p>2.3.1. -7. dana za jaja;</p>



<p>2.3.2. 7 ditë për qumësht;</p> <p>2.3.3. 28 ditë për mishin e pulës dhe të gjitarëve duke përfshirë dhjamin dhe hedhurinat;</p> <p>2.3.4. 500 shkallë-ditë për mishin e peshkut.</p> <p>3. Autorizimi special është i nevojshëm për produktin Mjekësor veterinar i cili ka përdorim të posaçëm në hulumtimet klinike. Ky produkt duhet të ketë deklaratë të qartë për përdorim dhe ne etiketim.</p> <p>4. Në raste të epidemive të ndryshme, fatkeqësive natyrore, gjendjes emergjente, AUV mund të nxjerr autorizim të veçantë.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 12</b> <b>Kontrolli dhe Mbikëqyrja</b></p> <p>1. Autoriteti kompetent, mund të dërgoj çdo PMV për kontroll të kualitetit ose testim laboratorike të mbetjeve nga kafshët e trajtuara të cilat përdoren për konsum publik.</p> <p>2. Mostrat duhen të testohen nga laboratorit nacional ose nga laboratorit i përcaktuar për këtë qëllim që të sigurohet se produkti final përmbush standardet lidhur me kualitetin e</p>	<p>2.3.2. 7 days for milk</p> <p>2.3.3. 28 days for chicken and mammal meat including fat and waste;</p> <p>2.3.4. 500 degree-days for fish meat.</p> <p>3. Special authorization is needed for the Veterinary Medical product which has special use in clinical trials. This product must have a clear statement of use and labeling.</p> <p>4. In cases of various epidemics, natural disasters, emergency situations, FVA may issue special authorization.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 12</b> <b>Control and Supervision</b></p> <p>1. The competent authority may send any VMP s for quality control or laboratory testing of residues from treated animals which are used for public consumption.</p> <p>2. Samples shall be tested by a national laboratory or laboratory designated for this purpose to ensure that the final product meets the standards related to the production</p>	<p>2.3.2. -7. dana za mleko;</p> <p>2.3.3. -28. dana za piletinu i sisare uključujući mast i ostatke;</p> <p>2.3.4. -500 stepeni- dana za riblje meso.</p> <p>3. Posebna dozvola je potrebna za Veterinarsko medicinski proizvod koji se posebno koristi u kliničkim ispitivanjima. Ovaj proizvod mora imati jasnu deklaraciju o upotrebi i na etiketi.</p> <p>4. U slučajevima različitih epidemija, prirodnih katastrofa, vanrednih situacija, AHV može izdati posebnu dozvolu.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 12</b> <b>Kontrola i nadgledanje</b></p> <p>1. Nadležni organ, može poslati svaki VMP na kontrolu kvaliteta ili laboratorijsko ispitivanje ostataka iz lečenih životinja koje se koriste za ljudsku potrošnju.</p> <p>2. Uzorci trebaju ispitivati od nacionalne laboratorije ili laboratorije određena za tu svrhu kako bi se obezbedilo da konačni proizvod ispunjava standarde u smislu</p>
---	--	---

<p>prodhimit dhe në bazë të specifikacionit të tij ose standardeve të kërkuara.</p> <p>3. Kontrolli i mbikëqyrjes mundet të kryhet si pjesë e vlerësimit të aplikacionit për AM ose pasojë e dhënies së AM, në rast të dyshimit se Produkti Mjekësor Veterinar nuk përmbush kualitetin e standardit të kërkuar.</p> <p>4. Nëse kryhen këto analiza, atëherë aplikuesi duhet të paguaj shpenzimet e analizave laboratorike nëse rezultati i analizave të Produktit Mjekësor Veterinar rezulton se produkti i testuar nuk i plotëson kërkesat e standardit të kualitetit.</p> <p>5. Produkti Mjekësor Veterinar i autorizuar do të jetë temë e programit pas Autorizim Marketingut, kur ai produkt të gjendet në treg, për t'u siguruar se dispozitat e këtij udhëzimi administrativ vazhdojnë të përmbushen.</p> <p>6. Nëse produkti Mjekësor Veterinar nuk është në përputhje me certifikatën e Autorizim Marketingut, AUV duhet të informoj Zotruesin e Autorizim Marketingut për vendimin mbi tërheqjen e produktit Mjekësor veterinar nga tregu, brenda 30</p>	<p>quality and on the basis of its specification or standards required.</p> <p>3. Surveillance control may be performed as part of the application assessment of the MA or the consequence of giving AM, in case of suspicion that the Veterinary Medical Product does not meet the quality of the required standard.</p> <p>4. If these tests are carried out, the applicant has to pay the costs of laboratory analysis if the result of the Veterinary Product Analysis results of tested product does not meet the quality standard requirements.</p> <p>5. The Authorized Veterinary Product will be the subject of the Marketing Authorization Program when the product is found on the market to ensure that the provisions of this Administrative Instruction continue to be met.</p> <p>6. If the Veterinary Medical Product does not comply with the Marketing Authorization Certificate, the FVA must inform the Marketing Authorization Officer for the decision to withdraw the Veterinary Medical</p>	<p>kvaliteta proizvoda i u skladu sa njegovim zahtevanim specifikacijama ili standardima.</p> <p>3. Kontrola nadgledanja može se vršiti kao deo procene aplikacije za DM ili kao ishod izdavanja DM, u slučaju da postoji sumnja da Veterinarsko medicinski proizvod ne ispunjava zahtevane standarde kvaliteta.</p> <p>4. Ukoliko se vrše ove analize, onda aplikant treba platiti troškove laboratorijskih analiza ukoliko rezultat analize Veterinarskog medicinskog proizvoda rezultira da testirani proizvod ne ispunjava zahteve standarda kvaliteta.</p> <p>5. Dozvoljeni Veterinarsko medicinski proizvod će podleći programu nakon izdavanja Dozvole za marketing kada se taj proizvod nalazi na tržištu, radi obezbeđivanja da odredbe ovog Administrativnog uputstva nastavljaju da budu ispunjeni.</p> <p>6. Ukoliko Veterinarsko medicinski proizvod nije u skladu sa Sertifikatom o dozvoli za marketing, AHV treba obavestiti Vlasnika dozvole za marketing o odluci povlačenja Veterinarsko medicinskog proizvoda sa tržišta, u roku od</p>
---	---	---

<p>ditëve.</p> <p>7. AUV merr masa ligjore kundër prodhuesit, qarkulluesit farmaceutik me shumicë, klinikave dhe ambulantëve veterinarë kur veprimet e palëve të lartpërmendura shkelin dispozitat e këtij udhëzimi administrativ në masën që, produkti Mjekësor veterinar, i plasuar në Kosovë shkakton dëm të dokumentuar në shëndetin e kafshëve, shëndetin e publik ose paraqet rrezik për ambientin. Veprime të tilla ligjore do të sanksionohen nëpërmjet organeve gjyqësore të Kosovës apo në gjyqe relevante ndërkombëtare nëse produkti Mjekësor është prodhuar jashtë Kosovës.</p> <p>8. AUV mund të bëjë auditimin - kushtet e prodhimit, testimet dhe praktikën e mira të prodhimit në vendin e prodhimit apo të origjinës së Produktit Mjekësor Veterinar.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 13</b> <b>Farmakovigjilenca</b></p> <p>1. Në zbatimin e këtij udhëzimi administrativ, Autoriteti Kompetent ka këto detyra:</p> <p style="padding-left: 40px;">1.1. të sigurojë resurse njerëzore brenda strukturës organizative ekzistuese të cilat</p>	<p>Product from the market within 30 days.</p> <p>7. FVA takes legal action against manufacturers, pharmaceutical wholesalers, clinics and veterinary surgeries when the actions of the abovementioned parties violate the provisions of this administrative instruction to the extent that the veterinary medicinal product placed in Kosovo causes documented harm to animal health, public health or poses a risk to the environment. Such legal actions will be sanctioned through Kosovo judicial bodies or relevant international courts if the Medical product is produced outside Kosovo.</p> <p>8. The FVA can make the audit - production conditions, testing and good manufacturing practices at the place of production or origin of the Veterinary Product.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 13</b> <b>Pharmacovigilance</b></p> <p>1. In implementation of this Administrative Instruction, the Competent Authority has the following duties:</p> <p style="padding-left: 40px;">1.1. provide human resources within the existing organizational structure that</p>	<p>30. dana.</p> <p>7. AHV ima pravo da preduzima zakonske mere protiv proizvođača, veleprodajnih distributera, veterinarskih klinika i ambulanti kada postupci gorepomenutih strana krše odredbe ovog Administrativnog uputstva u takvoj meri da Veterinarsko medicinski proizvod plasiran na Kosovu uzrokuje dokumentovanu štetu na zdravlje životinja, javno zdravlje ili predstavlja rizik za životnu sredinu. Takve zakonske postupke će biti sankcionisane kroz sudske organe Kosova ili odgovarajućim međunarodnim sudovima ukoliko medicinski proizvod je proizveden izvan Kosova.</p> <p>8. AHV ima pravo da vršiti reviziju- uslove proizvodnje, ispitivanja i dobre prakse proizvodnje na zemlji proizvodnje ili porekla Veterinarsko medicinskog proizvoda.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 13</b> <b>Farmakovigilencija</b></p> <p>1. Za sprovođenje ovog Administrativnog uputstva, Nadležni organ ima sledeće dužnosti:</p> <p style="padding-left: 40px;">1.1. da obezbedi ljudske resurse u okviru postojeće organizacione</p>
--	--	--

<p>do të merren me veprimin e sistemit të Farmakovigjilencës;</p> <p>1.2. të krijojë një sistem të qëndrueshëm të raportimit;</p> <p>1.3. gjatë vlerësimit të dukurive - efekteve anësore të Produkteve Mjekësorë Veterinare, dhe në të gjitha rastet që çojnë në marrjen e vendimeve administrative lidhur me aspektet e Farmakovigjilencës së Autorizimit të Marketingut, të konsultohet me komisionin relevant ose nën komisionet relevante;</p> <p>1.4. të kërkojë dhe inkurajojë paraqitjen e raporteve nga praktikantët private veterinarë, fermerët për dukuritë-reaksionet anësore të dyshimta të Produkteve Mjekësorë Veterinare;</p> <p>1.5. të kontrollojë të dhënat relevante që paraqiten në literaturë ose të dhënat e paraqitura nga prodhuesi apo të nxjerra nga bazat e të dhënave ndërkombëtare, dhe mban bashkëpunimin ndërkombëtar me autoritetet dhe institucionet tjera kompetente me qëllim të arritjes në konkluzionin më të mirë të mundshëm për</p>	<p>will deal with the operation of the Pharmacovigilance system;</p> <p>1.2. Establish a Sustainable Reporting System;</p> <p>1.3. during assessment the occurrences - side effects of veterinary medicinal products and in all cases leading to administrative decisions regarding aspects of Marketing Authorization Pharmacovigilance, consult with relevant committee or relevant subcommittees;</p> <p>1.4. to seek and encourage the submission of reports from private veterinarian practices, farmers to suspected occurrences and side-effects of veterinary medicinal products;</p> <p>1.5. to check the relevant data presented in the literature or data provided by the manufacturer or extracted from international databases and maintains international co-operation with other competent authorities and institutions in order to reach the best possible conclusion on the use of Safe and</p>	<p>strukture koji će raditi na sistem farmakovigilencije;</p> <p>1.2. da stvara održivi sistem prijavljivanja;</p> <p>1.3. da tokom procene pojava-neželjenih efekata Veterinarsko medicinskih proizvoda i svih slučajeva koji vode ka donošenju administrativnih odluka u smislu Farmakovigilencije Dozvole za marketing, konsultuje se sa odgovarajućom komisijom ili odgovarajućim podkomisijama;</p> <p>1.4. da zatraži i ohrabruje dostavljanje izveštaja od privatnih veterinarskih praksi, farmera o neželjenim sumnjivim pojavama - reakcijama Veterinarsko medicinskih proizvoda;</p> <p>1.5. da kontroliše odgovarajuće podatke koji se pojavljuju na literaturi ili prikazane podatke od proizvođača ili uzetih od međunarodnih baza podataka i održava međunarodnu saradnju sa drugim nadležnim organima i institucijama u cilju postizanja što boljih zaključaka za sigurnu i efikasnu</p>
---	--	---

<p>përdorimin e sigurt dhe efektiv të Produkteve Mjekësorë Veterinare;</p> <p>1.6. të bashkëpunojë me autoritetet tjera në fushën e farmakovigjilencës në lidhje me medikamentet humane.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 14</b> <b>Sistemi i Raportimit në Farmakovigjilencën Veterinare</b></p> <p>1. Në Farmakovigjilencën Veterinare, raportimi nuk përfshinë vetëm reaksionet anësore të dyshimta tek kafshët në përdorim të PMV gjatë përdorimit të tij në kushte normale, por edhe aspektet e mbikëqyrjes së post-autorizimit.</p> <p>2. Sistemi i raportimit përfshinë çdo informatë të disponueshme lidhur me:</p> <p>2.1. reaksionet anësore në njerëz lidhur përdorimin e PMV;</p> <p>2.2. mungesën e efikasitetit të PMV;</p> <p>2.3. përdorimin e produktit jashtë kushteve të parapara me autorizim të marketingut - përdorimi off-label,</p>	<p>Effective of Veterinary Medical Products;</p> <p>1.6. to cooperate with other authorities in the field of pharmacovigilance in relation to human medicines.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 14</b> <b>Reporting System in Veterinary Pharmacovigilance</b></p> <p>1. In Veterinary Pharmacovigilance, reporting does not include only suspicious side-effects in animals in use of VMP during its use under normal conditions, but also aspects of post-authorization supervision.</p> <p>2. The reporting system includes any available information regarding to :</p> <p>2.1. side-effects in humans related to the use of VMP;</p> <p>2.2. lack of VMP efficiency;</p> <p>2.3. use of the product outside the foreseen conditions with marketing authorization - use off-label,</p>	<p>upotrebu Veterinarsko medicinskih proizvoda;</p> <p>1.6. da sarađuje sa drugim organima u oblasti Farmakovigilencije u vezi lekova za čoveka.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 14</b> <b>Sistem izveštavanja u veterinarskoj farmakovigilenciji</b></p> <p>1. U veterinarskoj farmakovigilenciji, izveštavanje - prijavljivanje ne uključuje samo sumnjive neželjene reakcije kod životinja prilikom primene VMP-a u normalnim uslovima, nego i aspekte nadgledanja nakon izdavanja dozvole.</p> <p>2. Sistem izveštavanja uključuje svaku raspoloživu informaciju u vezi:</p> <p>2.1. sporednih reakcija kod ljudi vezano za upotrebu VMP-a;</p> <p>2.2. nedostatka efikasnosti VMP-a;</p> <p>2.3. upotrebe proizvoda van uslova predviđenih Dozvolom za marketing-upotreba off-label;</p>
---	---	--

<p>2.4. përdorimin e produktit mjekësor human në kafshë.</p> <p>3. Autoriteti kompetent bënë mbikëqyrjen dhe raportimin e dukurive-reaksioneve anësore për PMV të autorizuar në kushtet normale të përdorimit dhe siguron që kjo informatë është përcjellur tek praktikant veterinarë dhe në rast nevojë edhe tek publiku i gjerë.</p> <p>4. Sistemi i Raportimit në Farmakovigjilencën Veterinare bazohet në dispozitat e raporteve nga:</p> <p>4.1. zotëruesit e Autorizimit të Marketingut të PMV të autorizuar në Republikën e Kosovës;</p> <p>4.2. praktikant veterinarë, fermerët, distributorët dhe palët tjera të përfshirë në zinxhirin e PMV.</p> <p>5. Sistemi i raportimit të Farmakovigjilencës, shfrytëzohet për mbledhjen e informatave të rëndësishme në përcjelljen e PMV dhe vlerëson informatën e dhënë nga pikëpamje shkencore.</p>	<p>2.4. the use of the human medicinal product on animals.</p> <p>3. The competent authority shall supervise and report the occurrence-side reactions to GMPs authorized under normal conditions of use and ensure that this information is transmitted to veterinary practices and, where appropriate, to the general public.</p> <p>4. The Veterinary Pharmacovigilance Reporting System is based on the provisions of reports from:</p> <p>4.1. holders of VMP Marketing Authorization authorized in the Republic of Kosovo;</p> <p>4.2. Veterinary practices, farmers, distributors and other parties involved in the VMP chain.</p> <p>5. The Pharmacovigilance Reporting System is used to gather important information in the VMP tracking and evaluates the information provided from a scientific point of view.</p>	<p>2.4. upotrebe ljudsko medicinskog proizvoda na životinje.</p> <p>3. Nadležni organ vrši nadzor i izveštavanje sporednih pojava- reakcija na dozvoljene VMP-e u normalnim uslovima upotrebe i obezbeđuje da ova informacija je prosleđena kod veterinarskih praksi a po potrebi i široj javnosti.</p> <p>4. Sistem izveštavanja u veterinarskom Farmakovigilenciji se zasniva na odredbe izveštavanja od:</p> <p>4.1. Vlasnika dozvole za marketing dozvoljenih VMP-a u Republici Kosovo;</p> <p>4.2. veterinarskih praksi, farmera, distributera i drugih stranka uključene u lancu VMP-a.</p> <p>5. Sistem izveštavanja u Farmakovigilenciji, koristi se za prikupljanje značajnih informacija za pratnju VMP-a i procenjuje datu informaciju u naučnom smislu.</p>
---	---	---

<p>6. Për PMV, ky sistem do të marr parasysh çfarëdo informate me të cilën disponohet mbi keqpërdorimin dhe abuzimin e PMV, mungesën e efikasitetit të pritur dhe përdorimin jashtë klasifikimit - përdorimi off-labeli cili mund të ketë ndikim në vlerësimin e benefiteve dhe rreziqeve të tyre.</p> <p>7. Formularin e raportimit të reaksionit anësor të medikamentit do t'a përcaktojë Autoriteti kompetent dhe i njëjti do të përdoret nga praktikantët veterinarë, fermerët, distributorët dhe palët tjera të përfshira në zinxhirin e PMV.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 15</b> <b>Raportet Periodike të Azhurnuara mbi Sigurinë – PSUR</b></p> <p>1. Vetëm nëse parashtrihen kërkesa të tjera përveç atyre të cilat janë kusht për dhënien e Autorizimit të Marketingut, ose më pas siç është specifikuar në legjislacionin ekzistues për autorizim marketing të PMV, të gjitha detajet e efekteve anësore të njohura deri në atë kohë duhen të dorëzohen në Autoritetin kompetent në formë të raportimeve periodike të azhurnuara - PSUR menjëherë sipas</p>	<p>6. For VMP, this system will take into account any available information on misuse and abuse of PMV, lack of expected efficacy and use outside the classification - off-label use which may have an impact on the assessment of their benefits and risks.</p> <p>7. The side medication reaction reporting form will be determined by the Competent Authority and the same will be used by veterinary practices, farmers, distributors and other parties involved in the VMP chain.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 15</b> <b>Periodical Safety Updated Reports - PSUR</b></p> <p>1. Unless other requirements than those required for Marketing Authorization or later as specified in the VMP marketing authorization existing marketing authorization are required, all the details of the known side effects should be submitted to The competent authority in the form of up-to-date periodic reports - PSUR immediately upon the request of the competent authority,</p>	<p>6. Za VMP, ovaj sistem uzeće u obzir svaku raspoloživu informaciju o zloupotrebi VMP-a, nedostatak očekivanog dejstva i upotrebu van klasifikacije-upotrebe „off-label“ koja može imati uticaj na procenu njihovih koristi i rizika.</p> <p>7. Obrazac izveštavanja sporedne reakcije leka, pripremi će se od Nadležnog organa a isti će se upotrebiti od veterinarskih praksi, farmera, distributera i drugih strana uključenih u lancu VMP-a.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 15</b> <b>Ažurirani periodični izveštaji o sigurnosti – APIS</b></p> <p>1. Samo ukoliko se podnesu drugi zahtevi osim onih koji su uslov za izdavanje Dozvole za marketing ili kako je kasnije navedeno u postojećom zakonodavstvu za davanje dozvole za marketing VMP-a, svi detalji sporednih efekata poznatih do tada, treba dostaviti odmah Nadležnom organu u vidu ažuriranih periodičnih izveštaja- APIS odmah na zahtev Nadležnog organa ili</p>
---	---	---

<p>kërkesave së autoritetit kompetent, ose më së voni gjashtë (6) muaj pas lëshimit të Autorizimit të Marketingut</p> <p>2. Raportet periodike të azhuruara të sigurisë, duhet të dorëzohen menjëherë pas kërkesës ose periodikisht – çdo gjashtë (6) muaj për dy vitet e para pas autorizimit, vjetore për dy vitet pasuese, pas pesë vitesh në kohën e ripërtëritjes së autorizimit dhe pas kësaj në intervale trevjeçare.</p> <p>3. Raportet periodike të azhuruara mbi sigurinë - PSUR duhet të përfshijnë vlerësimin shkencor të benefiteve dhe rreziqeve të dhëna për Produktin Mjekësor Veterinar.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 16</b> <b>Kërkesat e raportimit në Farmakovigjilencën Veterinare nga veterinerët, profesionistët e shëndetit të kafshëve, dhe pronarët e kafshëve</b></p> <p>1. Autoriteti kompetent kërkon dhe inkurajon paraqitjen e raporteve nga veterinerët, profesionistët e shëndetit të kafshëve, pronarët e kafshëve për dukuritë-reaksionet anësore të dyshimta të PMV. Nga</p>	<p>or at least six (6) months after the issuance of the Marketing Authorization.</p> <p>2. The updated security periodic reports must be submitted promptly upon request or periodically - every six (6) months for the first two years following the authorization, annually for the following two years, after five years at the time of renewal of the authorization and thereafter at intervals three years.</p> <p>3. Up-to-date periodic safety reports - PSURs should include scientific assessment of the benefits and risks associated with the Veterinary Product.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 16</b> <b>Reporting Requirements in Veterinary Pharmacovigilance by Veterinarians, Animal Health Professionals, and Animal Owners</b></p> <p>1. The competent authority shall seek and encourage the submission of reports by veterinarians, animal health professionals, animal owners to the suspected occurrence of VPM reactions. They are required to</p>	<p>najkasnije 6. meseci nakon izdavanja Dozvole za marketing.</p> <p>2. Ažurirani periodični izveštaji o sigurnosti, treba dostaviti odmah po zahtevu ili periodično – svakih šest (6) meseci za prve dve godine nakon davanja dozvole, godišnje za naredne dve godine, nakon pet godina kada se obnavlja dozvola a posle toga u intervalu od tri godine.</p> <p>3. Ažurirani periodični izveštaji o sigurnosti- APIS, treba da obuhvata naučnu procenu koristi i rizika datih za Veterinarsko medicinski proizvod.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 16</b> <b>Zahtevi za izveštavanje u veterinarsku farmakovigilenciju od veterinara, stručnjaka zdravlja životinja i vlasnika životinja</b></p> <p>1. Nadležni organ zahteva i ohrabruje da se podnose izveštaji - prijave od veterinara, stručnjaka zdravlja životinja i vlasnika životinja o sumnjivim sporednim pojavama- reakcijama VMP-a. Od njih se</p>
--	---	--



<p>këta kërkohet që menjëherë t'i raportojnë në Autoritetin kompetent të gjitha reaksionet anësore serioze, të papritura dhe ato që duken se janë shpeshtuar.</p> <p>2. Raportimi i reaksioneve anësore nga veterinerët, profesionistët e shëndetit të kafshëve dhe pronarët e kafshëve do të bëhet në formularin e raportimit të reaksioneve anësore të barnave të cilin do t'a përcaktojë Autoriteti kompetent.</p> <p>3. Është e preferuar që me rastin e raportimeve të reaksioneve anësore të shfrytëzohet terminologjinë mjekësore të pranuar ndërkombëtarisht si: MedDRA, WHOART.</p> <p>4. Rekomandohet nga Autoriteti kompetent që raportimi të bëhet në mënyrë elektronike.</p>	<p>immediately report to the competent authority all serious, unexpected side effects and appearing to be frequent.</p> <p>2. Reporting of side-effects by veterinarians, animal health professionals and animal owners shall be made on the form of reporting side-effects of the medication to be determined by the Competent Authority.</p> <p>3. It is preferred that internationally accepted medical terminology such as MedDRA, WHOART be used in the case of side reactions reporting.</p> <p>4. It is recommended by the competent authority for the reporting to be conducted electronically.</p>	<p>zahteva da odmah prijave u Nadležni organ sve ozbiljne sporedne reakcije o svim neočekivanim sporednim reakcijama i one koje se smatraju da su učestale.</p> <p>2. Izveštavanje - prijavljivanje o sporednim reakcijama od veterinar, stručnjaka životinjskog zdravlja i vlasnika životinja, će se vršiti na obrascu o izveštavanju sporednih reakcija lekova, koji će biti pripremljen od Nadležnog organa.</p> <p>3. Preporučljivo je da prilikom prijave - izveštavanja sporednih reakcija, koriste se međunarodno priznata medicinska terminologija kao što je: MedDRA-, WHOART- rečnik za sporedne efekte.</p> <p>4. Preporučuje se od Nadležnog organa, da prijavljivanje-izveštavanje vrši elektronski.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Neni 17</b> <b>Përgjegjësitë e Zotëruesit të Autorizimit të Marketingut</b></p> <p>1. Nga Zotëruesi i Autorizimit të Marketingut, kërkohet që të mirëmbajë regjistra të detajuar për të gjitha reaksionet e dyshimta anësore që ndodhin në Republikën</p>	<p style="text-align: center;"><b>Article 17</b> <b>Responsibilities of the Marketing Authorization Holder</b></p> <p>1. The Marketing Authorization Holder is required to maintain detailed records of all suspicious side-effects that occur in the Republic of Kosovo and other countries</p>	<p style="text-align: center;"><b>Član 17</b> <b>Odgovornosti Vlasnika dozvole za marketing</b></p> <p>1. Od Vlasnika dozvole za marketing se zahteva da održava detaljne registre o svim sumnjivim sporednim reakcijama koje se dešavaju u Republici Kosova i u drugim</p>

<p>e Kosovës dhe shtetet tjera ku ekziston Autorizimi i Marketingut për produktin Mjekësor veterinar. Përjashtimisht, në rrethana të veçanta, këto reaksione duhet të komunikohen në mënyrë elektronike në formë të raportit në Autoritetin Kompetent.</p> <p>2. Zotëruesi i Autorizimit të Marketingut është i obliguar që të sigurojë raportet për Autoritetin kompetent sipas kërkesave si në vijim:</p> <p>2.1. të raportojë menjëherë në Autoritetin kompetent të gjitha reaksionet anësore të dyshimta që ndodhin në Republikën e Kosovës dhe që kanë tërhequr vëmendjen e veterinerëve të terrenit apo profesionistëve të tjerë, dhe jo më vonë se 15 ditë pas pranimit të informatës;</p> <p>2.2. të regjistrojë dhe raportojë të gjitha reaksionet tjera anësore, të dyshimta, serioze që ndodhin në Republikën e Kosovës të cilat gjenden në kriteret e raportimit sipas këtij udhëzimi administrativ, për të cilën pritet të ketë njohuri. Raportimi duhet të bëhet menjëherë në Autoritetin kompetent jo më vonë se 15 ditë pas pranimit të informatës;</p>	<p>where there is a Marketing Authorization for the Veterinary Medical Product. Exceptionally, in special circumstances, these reactions should be communicated electronically in the form of a report to the Competent Authority.</p> <p>2. The Marketing Authorization Holder is obliged to provide reports to the Competent Authority according to the following requirements:</p> <p>2.1. to report immediately to the competent authority all suspicious side-effects occurring in the Republic of Kosovo and which have drawn the attention of the field veterinarians or other professionals, and no later than 15 days after receipt of the information;</p> <p>2.2. to record and report all other suspicious serious side, effects, reactions occurring in the Republic of Kosovo which are in the reporting criteria according to this administrative instruction, which is expected to be knowledgeable. Reporting should be made immediately to the Competent Authority no later than 15 days after receipt of the information;</p>	<p>zemljama gde postoji Dozvola za marketing za Veterinarsko medicinski proizvod. Osim u posebnim okolnostima, ove reakcije treba da se elektronski saopštavaju Nadležnom organu u vidu izveštaja.</p> <p>2. Vlasnik dozvole za marketing je obavezan da obezbedi izveštaje Nadležnom organu prema sledećim zahtevima:</p> <p>2.1. da odmah izveštava Nadležnom organu o svim sporednim sumnjivim reakcijama koje se dešavaju u Republici Kosova i koje su skrenule pažnju veterinarima na terenu ili drugim stručnjacima i to najkasnije 15. dana od dana prijema informacije;</p> <p>2.2. da registruje i izveštava (prijavi) sve druge sporedne, sumnjive i ozbiljne reakcije koje se dešavaju u Republici Kosova, koje se nalaze u kriterijumima izveštavanja prema ovom Administrativnom uputstvu, o kome se očekuje da postoji znanje. Izveštavanje se vrši odmah u Nadležni organ najkasnije 15. dana od dana prijema informacije;</p>
---	--	---

<p>2.3. të sigurojë që të gjitha reaksionet anësore të dyshimta, serioze, të papritura që ndodhin në një territor tjetër gjeografik e të cilat kanë tërhequr vëmendjen e veterinerëve të terenit apo profesionistëve të tjerë t'i raportojë në Autoritetin kompetent jo më vonë se 15 ditë pas pranimit të informatës;</p> <p>2.4. të sigurojë që të gjitha reaksionet anësore, të dyshimta, serioze të raportuara tek autoritetet kompetente të shteteve të tjera - me të cilat Autoriteti kompetent i Republikës së Kosovës ka marrëveshje të miratuar bilaterale pas hyrjes në fuqi të këtij udhëzimi administrativ.</p> <p>3. Zotëuesi i Autorizimit të Marketingut, duhet të sigurojë raportet e kërkuara të përcaktuara në paragrafin 2 të këtij neni në Autoritetin kompetent në gjuhën shqipe, serbe dhe angleze.</p> <p>4. Nga Autoriteti kompetent rekomandohet raportimi në mënyrë elektronike.</p> <p>5. Zotëuesi i Autorizimit të Marketingut duhet të mirëmbajë bazën e të dhënave për të gjitha reaksionet anësore që kanë ndodhur në Republikën e Kosovës e të cilat do të jenë lëndë e inspektimit nga Autoriteti kompetent.</p>	<p>2.3. ensure that all suspicious, serious, unexpected side effects occurring in another geographic area that have drawn the attention of field veterinarians or other professionals to report to the competent authority no later than 15 days after the receipt information;</p> <p>2.4. ensure that all suspected, seriously reported side reactions to the competent authorities of other States - with which the Competent Authority of the Republic of Kosovo has a bilateral agreement approved after the entry into force of this Administrative Instruction.</p> <p>3. Marketing Authorization Holder must provide the requested reports as specified in paragraph 2 of this Article to the competent authority in Albanian, Serbian and English.</p> <p>4. Reporting electronically is recommended by the Competent Authority.</p> <p>5. Marketing Authorization Holder must maintain a database for all side reactions that have occurred in the Republic of Kosovo and which will be subject to inspection by the Competent Authority.</p>	<p>2.3. da obezbedi, da sve sporedne, sumnjive, ozbiljne i neočekivane reakcije koje se dešavaju na nekoj drugoj geografskoj teritoriji i koje su skrenule pažnju veterinarima na terenu ili drugim stručnjacima, da izveštavaju (prijave) Nadležni organ najkasnije 15. dana od dana prijema informacije;</p> <p>2.4. da obezbedi da sve sporedne, sumnjive i ozbiljne reakcije budu izveštavane nadležnim organima drugih država— sa kojima Nadležni organ Republike Kosova ima usvojen bilateralni sporazum nakon stupanja na snagu ovog Administrativnog uputstva.</p> <p>3. Vlasnik dozvole za marketing treba da obezbedi zahtevane izveštaje utvrđenih u stavu 2. ovog člana u Nadležni organ na albanskom, srpskom i engleskom jeziku.</p> <p>4. Od Nadležnog organa se preporučuje izveštavanje elektronskim putem.</p> <p>5. Vlasnik dozvole za marketing treba da održava bazu podataka o svim sporednim reakcijama koje su se dešavale u Republici Kosovo, a koje će biti predmet inspekcije Nadležnog organa.</p>
---	---	--

<p>6. Brenda periudhës pesëvjeçare nga dita e vendimit për futjen e produktit Mjekësor veterinar në tregun e Republikës së Kosovës, Autoriteti kompetent, nga zotëruesi i Marketing Autorizimit mund të kërkoj grumbullimin e shënimeve specifike të farmakovigjilencës për një grup të caktuar të kafshëve.</p> <p>7. Autoriteti kompetent, duhet t'i paraqet arsyet për shënimet e kërkuara.</p> <p>8. Zotëruesi i Marketing Autorizimit, duhet t'i grumbullojë shënimet e kërkuara, të bënë vlerësimin e tyre dhe t'i dërgojë në Autoritetin kompetent.</p>	<p>6. Within a period of five years from the date of the decision to introduce the product, the veterinary surgeon in the market of the Republic of Kosovo, the competent authority of the Marketing Authorization Holder may request the collection of specific pharmacovigilance particulars for a particular animal group.</p> <p>7. The competent authority must provide the reasons for the required records.</p> <p>8. The Marketing Authorization Holder must collect the required records, make their assessment and submit them to the Competent Authority.</p>	<p>6. U okviru petogodišnjeg perioda od dana donošenje odluke o stavljanju Veterinarskog medicinskog proizvoda na tržište Republike Kosova, Nadležni organ može da zahteva od Vlasnika dozvole za marketing prikupljanje specifičnih podataka o Farmakovigilenciji za određenu grupu životinja.</p> <p>7. Nadležni organ, treba da navodi razloge za zatražene podatke.</p> <p>8. Vlasnik dozvole za marketing treba prikupljati zahtevane podatke, vrši njihovu procenu i šalje ih Nadležnom organu.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Neni 18</b> <b>Bashkëpunimi</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Article 18</b> <b>Cooperation</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Član 18</b> <b>Saradnja</b></p>
<p>Agjencia e Ushqimit dhe Veterinarisë e Kosovës, si autoritet i vetëm kompetent në fushën e Farmakovigjilencës Veterinare do të bashkëpunojë me organizatat relevante ndërkombëtare mbi Farmakovigjilencën Veterinare.</p>	<p>The Kosovo Food and Veterinary Agency, as the only competent authority in the field of Veterinary Pharmacovigilance, will cooperate with relevant international organizations on Veterinary Pharmacovigilance.</p>	<p>Agencija za hranu i veterinu Kosova, kao jedini nadležni organ u oblasti veterinarske farmakovigilencije će saradivati sa odgovarajućim međunarodnim organizacijama o veterinarskoj farmakovigilenciji.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Neni 19</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Article 19</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Član 19</b></p>
<p>Pjesë përbërëse e këtij udhëzimi</p>	<p>An integral part of this Administrative</p>	<p>Sastavni deo ovog Administrativnog</p>

<p>administrativ është Pjesa I- Kërkesat për Produktet Mjekësore Veterinare.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 20 Moszbatimi</b></p> <p>Moszbatimi i këtij Udhëzimi Administrativ, sanksionohet sipas nenit 45 Ligjit Nr. 2004/21 për Veterinarinë, (Gazeta Zyrtare e Republikës së Kosovës Nr. 18/01 Nëntor 2007).</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 21 Shfuqizimi</b></p> <p>Me hyrjen në fuqi të këtij udhëzimi administrativ shfuqizohet Udhëzimi Administrativ MA-NR 26/2006 për Autorizim të Marketingut të Produkteve Medicinale Veterinare të Plasura në Kosovë, i datës 11.12.2006 si dhe Udhëzimi Administrativ Nr.30/2008 për Farmakovigjilencën Veterinare, i datës 22.10.2008.</p> <p style="text-align: center;"><b>Neni 22 Hyrja në fuqi</b></p> <p>Ky Udhëzim Administrativ hyn në fuqi shtatë (7) ditë pas nënshkrimit nga ana e</p>	<p>Instruction is Part I - Requirements for Veterinary Medical Products.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 20 Failures to comply</b></p> <p>Failure to comply with this Administrative Instruction is sanctioned in accordance with Article 45 of Law no. 2004/21 on Veterinary, (Official Gazette of the Republic of Kosovo No. 18/01 November 2007).</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 21</b></p> <p>Upon the entry into force of this Administrative Instruction, Administrative Instruction MA-NO. 26/2006 on Marketing Authorization for Veterinary Medicinal Products Placed in the market in Kosovo, of 11.12.2006, as well as Administrative Instruction No. 30/2008 on Veterinary Pharmacovigilance, of 22.10.2008 shall be repealed.</p> <p style="text-align: center;"><b>Article 22 Entry into force</b></p> <p>This Administrative Instruction enters into force seven (7) days after signature by the</p>	<p>uputstva je Deo I- Zahtevi za Veterinarsko medicinske proizvode.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 20 Ne-sprovođenje</b></p> <p>Ne-sprovođenje ovog Administrativnog uputstva, sankcioniše se prema članu 45. Zakona br. 2004/21 o veterinarstvu, (Službeni list Republike Kosova, br. 18/01 novembar, 2007).</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 21</b></p> <p>Stupanjem na snagu ovog Administrativnog uputstva, stavlja se van snage Administrativno uputstvo MA-Br. 26/2006 za marketinšku autorizaciju veterinarskih medicinskih proizvoda plasiranih na Kosovu, od 11.12.2006. godine i Administrativno uputstvo br. 30/2008 o veterinarskoj farmakološkoj budnosti, od 22.10.2008. godine.</p> <p style="text-align: center;"><b>Član 22 Stupanje na snagu</b></p> <p>Ovo Administrativno uputstvo stupa na snagu sedam (7) dana od dana potpisivanja</p>
---	---	---

<p>Ministrit.</p> <p style="text-align: center;">Nenad RIKALO</p> <p style="text-align: center;">_____</p> <p>Ministër i Ministrisë së Bujqësisë, Pylltarisë dhe Zhvillimit Rural</p> <p style="text-align: right;">24/01/2019</p>	<p>Minister.</p> <p style="text-align: center;">Nenad RIKALO</p> <p style="text-align: center;">_____</p> <p>Minister of the Ministry of Agriculture, Forestry and Rural Development</p> <p style="text-align: right;">24/01/2019</p>	<p>od strane ministra.</p> <p style="text-align: center;">Nenad RIKALO</p> <p style="text-align: center;">_____</p> <p>Ministar Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i ruralni razvoj</p> <p style="text-align: right;">24/01/2019</p>
--	---	---

## **SHTOJCA I**

### **KËRKESAT PËR PRODUKTET MJEKESORE VETERINARE, ME PËRJASHTIM TË PRODUKTEVE MJEKESORE VETERINARE IMUNOLOGJIKE**

#### ***PJESA 1***

#### ***PËRMBLEDHJE E DOSJES***

##### **A. SHËNIMET ADMINISTRATIVE**

Produkti Mjekësor Veterinar i cili është subjekt i aplikimit, identifikohet me emër dhe me emër të përbërësve aktiv, së bashku me forcën dhe formën farmaceutike, metodën dhe rrugën e administrimit, si dhe përshkrimin e prezantimit final të shitjes së produktit.

Emri dhe adresa e aplikuesit do të jepet së bashku me emrin dhe adresën e prodhuesit, si dhe fazat e ndryshme të prodhimit (duke përfshirë edhe prodhimin e produktit final dhe përbërësve aktiv dhe aty ku është relevante edhe emrin dhe adresën e importuesit.

Aplikuesi do të identifikoj numrin dhe titujt e vëllimeve të dokumentacioneve të paraqitura në dhe ti specifikon cilat mostra nëse ekzistojnë ato.

Në aneks të shënimeve administrative, të jetë edhe dokumenti i cili tregon se prodhuesi është i autorizuar të prodhojë PMV në fjalë bashku me listën e vendeve në të cilat u është dhënë autorizimi; kopjet e të gjitha karakteristikave të përgjithshme të produktit.

##### **B. PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT**

Aplikanti do të prezantojë një përmbledhje të karakteristikave të produktit

Përveç kësaj, aplikuesi do të sigurojë një ose më shumë mostra të prezantimit të shitjes së Produktit Mjekësor Veterinar dhe kur kërkohet së bashku me paketimin.

##### **C. RAPORTET E EKSPERTËVE**

Raportet e ekspertëve duhet të sigurojnë dokumentacionin analitik, dokumentacionin farmakotoksikologjik, dokumentacionin e mbetjeve dhe dokumentacionin klinik.

Secili raport i ekspertit do të përbëhet nga vlerësimi kritik dhe testeve të ndryshme dhe eksperimentet të cilat zbatohen në të tregoj të gjitha shënimet relevante për vlerësim. Eksperti do të japë mendimin e tij nëse janë siguruar garancinët të mjaftueshme për kualitetin, sigurinë dhe efikasitetin e produktit në fjalë.

Të gjitha shënimet e rëndësishme do të përmbledhen në një shtojcë të raportit të ekspertit, kurdo që është e mundur në formë tabelore apo grafike.

Raporti i ekspertit dhe përmbledhjet do të përmbajnë referencat e tërthorta precize në informatat që i përmban dokumentacioni kryesor.

Secili raport i ekspertit do të përgatitet nga personi i përshtatshëm dhe i kualifikuar dhe i cili është me përvojë. Do të nënshkruhet dhe do të vihet data nga vet ekspertit. Një informatë e shkurtër do të bashkëngjitet raportit mbi kualifikimin arsimor, trajnimin dhe përvojat profesionale të ekspertit. Duhet të deklarohet se në çfarë marrëdhënie biznesore janë ekspertit me aplikuesin.

#### **PJESA 2**

### **TESTET ANALITIKE (FIZIKO - KIMIKE, BIOLOGJIKE OSE MIKROBIOLOGJIKE) TE PRODUKTEVE MJEKESORE VETERINARE**

Të gjitha procedurat e testimit duhet të korrespondojnë me gjendjen e progresit shkencor momental dhe të jenë procedura të validuara.

Të gjitha procedurat e testimit të përshkruhen në detaje të mjaftueshme precize, në mënyrë që të jenë të ri përsëritshme në testimet e kontrollit, të zbatuara me kërkesën e autoritetit kompetent, ndonjë aparat i veçantë dhe pajisje e cila mund të përdoret të përshkruhet në detaje dhe në mënyrë adekuate, mundësisht i përcjellur me diagram. Të plotësohet formula e reagjentëve laboratorik, nëse është e nevojshme, me metodën e përgatitjes. Në rast të procedurave të testimit, të përfshira në Farmakopenë Evropiane, ose Farmakopenë e shtetit jo anëtar i BE-së, ky përshkrim mund të zëvendësohet me referencën e detajuar të Farmakopesë në fjalë.

#### **A. TË DHËNAT E HOLLËSISHME KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE**

Të dhënat e hollësishme dhe dokumentet të cilat duhet t'i shoqërojnë aplikacionet për autorizim të marketingut duhet të paraqiten në pajtim me kërkesat vijuese.

##### **1. Të dhënat mbi përbërjen kualitative.**

Përbërjet kualitative të gjithë përbërësve të Produktit Mjekësor Veterinar, nënkupton paracaktimin ose përshkrimin e përbërësve aktiv; Përbërësit e çfarëdo lidhjeje, çfarëdo natyre dhe sasi e përdorur, duke e përfshirë ngjyrën, ruajtësit, trashësitë, përzierje, substance ngjyrosësh dhe aromatike, etj

— Përbërësit të cilët janë të dedikuar për përdorim oral siç janë mbështjellësit e jashtëm të PMV – kapsulat, apo kapsulat xhelatinoze, etj Këto të dhëna do të plotësohen në lidhje me të dhënat relevante, dhe aty ku është e përshtatshme mënyrën e përfundimit, së bashku me të dhënat e Pajisjeve Mjekësore Veterinare të cilat do të përdoren ose administrohen, dhe të cilat do të shpërndahen me produktin.

— Për sa i përket substancave të tjera emri ndërkombëtar i pa mbrojtur i rekomanduar nga Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) i cili mund të përcillet me ndonjë emër tjetër të pa mbrojtur, ose moszbatimi i këtyre, emërtimi i saktë shkencor i substancave të cilët mund të përcillen me ndonjë emër tjetër të pa mbrojtur. Substancat të cilat nuk kanë emër të pa mbrojtur ndërkombëtar ose emërtim të saktë shkencor do të përshkruhen në deklaratën se si dhe nga çka janë përgatitur, të plotësuara sipas nevojës me ndonjë të dhënë tjetër relevante;

##### **3. Të dhënat Kuantitative**

3.1 Për të dhënë të dhënat kuantitative të përbërësve aktiv të Produkteve Mjekësore Veterinare është e nevojshme, varësisht nga forma farmaceutike në fjalë të specifikoj masën, ose numrin e njësive të aktivitetit biologjik, për njësi të dozës, ose njësi të masës, ose vëllimit të secilit përbërës aktiv.

Njësitë e aktivitetit biologjik do të përdoren për substancat të cilat nuk mund të përcaktohen kimikisht.

Kur një njësi ndërkombëtare e aktivitetit biologjik është definuar nga Organizata Botërore e Shëndetësisë, do të përdoret. Ku nuk ekziston njësi e definuar ndërkombëtare,

aktiviteti i njësive biologjike do të shprehet në mënyrë të tillë që të siguroj informatë jo dykuptimshme mbi aktivitetin e substancave.

Kurdo që ekziston mundësia do të duhej të dëshmohej aktiviteti biologjik për njësi të masës apo vëllimit. Kjo informatë duhet të plotësohet:

— Për sa i përket preparateve injektuese, nga masa ose njësive të aktivitetit biologjik të secilit përbërës në enën e njësisë, duke marrë për bazë vëllimin e për durueshëm të produktit pas ripërbërjes aty ku paraqitet nevoja;

— Për sa i përket Produkteve Mjekësore Veterinare të cilat përdoren si pika, me masë ose njësi të aktivitetit biologjik, për secilin përbërës aktiv që përmban numrin e pikave të cilat i korrespondojnë 1ml ose 1g te preparatit;



— Për sa i përket shurubeve, emulzioneve preparateve granulare, dhe formave të tjera farmaceutike, të administrohen në sasi të matur, nga masa ose njësia e aktivitetit biologjik për secilin përbërës aktiv, për sasinë e matur.

3.2 Përbërësit e pranishëm aktiv në formë të komponimeve ose derivative do të përshkruhen në mënyrë sasiore nga masa e përgjithshme e tyre dhe sipas nevojës ose i përshtatshëm me masën e pjesës aktive apo pjesëve të molekulës.

3.3 Në rast se bëhet fjalë për PMV e cila përmban substancën aktive e cila për here të pare aplikon here të pare aplikon për AM, sasia e përmbajtjes së saj aktive në formë të kripërave apo hidrateve duhet të paraqitet me masë të pjesë aktive apo pjesëve të molekulës. Të gjithë PMV të ri-aprovuara duhet të paraqesin në mënyrë të njëjtë sasinë përbërëse për substancën e njëjtë.

#### **4. Zhvillimi i farmaceutikëve**

Duhet të sigurohet një sqarim në lidhje me zgjedhjen e përbërjes si dhe funksioni i dedikuar i përbërësve në produktin e finalizuar. Ky sqarim do të mbështetet me të dhëna shkencore në zhvillimin e farmaceutikëve si dhe të definohet afati i skadencës.

#### **B. PËRSHKRIMI I METODËS SË PËRGATITJES**

Për këtë qëllim së paku duhet të përfshijë:

— Cekjen e etapave të ndryshme të prodhimit, në mënyrë që të bëhet vlerësimi nëse proceset e kyçura në prodhimin e farmaceutikëve mund të prodhojnë ndryshime të pa favorshme në përbërës;

- Detajet e masave të ndërmarra të kujdesit për mbrojtjen e homogjenitetit të PMV, në qoftë se bëhet fjalë për prodhim të pandërprerë.

— Formulën e vërtet të prodhimit me të dhëna kuantitative për të gjitha substancat e përdorura, ku sasia e përbërësve ndihmës mundë të shprehet në vlera të përafërta në qoftë se atë e kërkon forma farmaceutike; duhet të ceket të gjitha materiet të cilat mundë të zhduken gjatë prodhimit; duhet të definohet dhe arsyetohet çdo mbidozim.

- Të përmenden të gjitha fazat e prodhimit ku është bërë mostrimi për hulumtime në qoftë se të dhënat tjera nga dokumentacioni kërkojnë që duhen hulumtime për verifikimin e kualitetit të atij prodhimi.

- Hulumtimet studimore, validimit të procesit prodhues në qoftë se bëhet fjalë për metodën jo-standarde të prodhimit apo në qoftë se është me rëndësi kryesore për atë prodhim.

- Të dhënat për metodën e sterilizimit dhe metodat e përdorura aseptike në qoftë se bëhet fjalë për prodhime sterile.

#### **C. KONTROLLI I MATERIALEVE STARTUESE**

1. Për qëllime të këtij paragrafi, materialet startuese nënkuptojnë të gjithë përbërësit e Produktit Mjekësor Veterinar , dhe sipas nevojës kutia e tij siç është referuar në paragrafin A , pika 1, të cekur më lartë.

Në rast të:

— Një përbërës aktiv që nuk është i përshkruar në Farmakopenë Evropiane ose në Farmakopenë e shtetit jo anëtar.

- Një përbërës aktiv i përshkruar në Farmakopenë Evropiane , kur përgatitet me metodën e cila mund të shkakton papastërtinë e prodhimit, të cilat nuk janë cekur në monografinë e farmakopesë dhe ku kualiteti i tyre nuk mundë në mënyrë adekuate të kontrollohet me atë monografi.

Në raste të substancës aktive, ku e prodhon personi i cili nuk është parashtrues i kërkesës për AM, atëherë aplikanti mundë të merret vesh që prodhuesi i substancës aktive ti ja dorëzon direkt autoritetit kompetent detajet mbi procedurat e prodhimit dhe të dhënat mbi testimin e kualitetit

gjatë kohës së prodhimit dhe validimit të procesit. Në këtë rast prodhuesi duhet që aplikantit ti ja dorëzoj të gjitha të dhënat që janë të nevojshme që aplikanti ta merr përgjegjësinë për PMV. Prodhuesi i substancës aktive duhet që me shkrim ti ja konfirmoj aplikuesit që do të siguroj që do të ketë barazi në mes seriave prodhuese dhe nuk do ta bënë ndërrimin e metodologjisë prodhuese dhe specifikacioneve pa e lajmëruar aplikantin për AM.

### **1.1 Materialet startuese të cekura në farmakope**

Monografet e Farmakopesë do të jenë të aplikueshme në të gjitha substancat të cilat shfaqen në të.

Për sa i përket substancave të tjera ,secili shtet mund të kërkoj zbatimin e farmakopesë së vetë kombëtare në lidhje me produktet e prodhuara në vendin e vet .

Andaj, kur materialet startuese në Farmakope janë përgatitur me metoda të rrezikshme për të lënë pa pastërti, të pakontrolluara në monografinë e Farmakopesë. Këto pa pastërtina dhe limitet maksimale të tyre të lejueshme duhet të deklarohen dhe procedurat e përshtatshme të analizës duhet të përshkruhet.

Testet e rregullta të kryera në secilin grup të materialeve startuese duhet të jenë siç është deklaruar në aplikacionin për autorizim të marketingut. Nëse janë përdorur testet e tjera nga ato të cekura në Farmakope, duhet të sigurohet dëshmia se materialet startuese i plotësojnë kërkesat e cilësisë të asaj Farmakopeje.

Në rastet ku specifikacionet i përmbajnë monografitë e Farmakopesë Evropiane , mund të jetë i pamjaftueshëm për të garantuar cilësinë e substancës, autoritetet kompetente mund të kërkojnë më shumë specifikacione të nevojshme nga personi përgjegjës për plasimin e produktit në treg.

Autoritetet kompetente do të informojnë autoritetet përgjegjëse për Farmakopenë në fjalë. Personi përgjegjës për plasimin e produktit në treg do të siguroj autoritetet të asaj Farmakopeje të dhënat e pamjaftueshmërisë së supozuar dhe specifikacionet shtesë të aplikuara.

Në rastet ku materialet startuese nuk janë përshkruar në Farmakopenë Evropiane , mund të pranohet monografi i Farmakopesë së vendit të tret. Në rastet e tilla aplikanti do të paraqesë kopjen e monografi i shoqëruar me vlefshmërinë e procedurave të testimi të cilat gjenden në monografi dhe sipas nevojës të përkthyer.

### **1.2 Materialet startuese të cilat nuk gjenden në Farmakope**

Përbërësit të cilët nuk përmenden ne Farmakope të përshkruhen në formë të monografisë nën kapituj vijues:

- a) Emri i substancës i cili i plotëson kërkesat e Paragrafit A, pika 2 do të plotësohen me sinonime tregtare ose shkencore;
- b) Definicioni i substancës së paraqitur në formë të ngjashme prej asaj të përdorur në Farmakope , duhet të shoqërohet me ndonjë evidencë sqaruese të nevojshme e posaçërisht në lidhje me strukturën molekulare; duhet të shoqërohet me përshkrimin e nevojshëm të metodës së sintezës, ku substancat mund të përshkruhen me metodën e përgatitjes së tyre, përshkrimi duhet të jetë mjaft i detajizuar që të karakterizoj substancën e cila është konstante në përbërjen dhe efektet e tij ;
- c) Metodat e identifikimit mund të përshkruhen në formë të teknikave komplete të cilat janë përdorur për prodhimin e substancës dhe në formë të testeve të cilat duhet të zbatohen, si çështje rutine ( e rregullt );

- d) Testet e pastërtisë do të përshkruhen me shumën e përgjithshme të pa pastërtive të parashikueshme, e posaçërisht të atyre të cilat mund të kenë efekt të rrezikshëm dhe sipas nevojës ato të cilat kanë të bëjnë me kombinimin e substancave referohen, mund të kenë efekt të kundërt të stabilitetit të PMVose shtrembërim i rezultateve analitike;
- e) Tek substancat komplekse me origjinë bimore ose shtazore, duhet të bëhet dallimi ku në rastet e efekteve të shumëfishta kërkojnë kontrollë farmakologjike, fizike, kimike ose tek kontrolli biologjik kur bëhet fjalë për substancat që përmbajnë një ose më shumë grupe të materijeve me efekt të ngjashëm për të cilat mund të pranohet një metodë gjithpërfshirëse e testimit.
- f) Kur përdoren materialet me origjinë shtazore të përshkruhen masat e sigurisë së lirisë nga agjentët potencialpatogjenik;
- g) Ndonjë masë e posaçme paraprake e cila mund të jetë e nevojshme gjatë ruajtjes së materialit startues; sipas nevojës do të epet periudha maksimale e ruajtjes para se të ri testohet.

### 1.3 Karakteristikat fiziko-kimike të cilat mund të ndikojnë në biovlefshmëri

Në përshkrimin e përgjithshëm të substancave ktive, pa mar parasysh a janë të përmendura në farmakope duhet të evidentohen të dhënat sin e vijim:

- Forma kristaline dhe koeficientet e tretshmërisë,
- Madhësinë e grimcave, sipas nevojës pas pluhurizimit,
- Gjendjen e tretjes,
- Koeficientin e ndarjes së vajit/ujit

Tri gjurmët e para nuk aplikohen në substancat e përdorura vetëm në tretje.

2. Ku materialet burimore sikurse mikroorganizmat, inset, madje edhe ato me origjinë bimore ose shtazore ,qelizat ose lëngjet (duke përfshirë gjakun ), me prejardhje njerëzore ose shtazore, ose ndërtimet e qelizave bioteknologjike përdoren në prodhimin e PMV, origjina dhe prejardhja e materialeve startuese do të përshkruhen dhe dokumentohen .

Përshkrimi i materialeve startuese do të përfshijë strategjinë e prodhimit,

Procedurat e pastrimit / pasivitetit me vlefshmërinë e tyre, si dhe të gjitha procedurat e kontrollit të procesit, të cilat janë të përcaktuara për të siguruar cilësinë, sigurinë, si dhe konsistencën e grupit të produktit të finalizuar.

2.1 Në qoftë se përdoren depot qelizore, duhet të tregohet që karakteristikat e qelizave kanë mbet të pandryshuara gjatë dhe mbas bartjes në prodhim.

2.2 Materialet e farës, grumbujt e qelizave, rezervuarët e serumit, dhe materialet tjera me prejardhje biologjike dhe kurdo që paraqitet mundësia , prej nga janë përfituar do të testohen për agjentët e jashtëm.

Nëse prania potenciale e agjentëve patogjenik të jashtëm është i paevitueshëm, materiali do të përdoret vetëm atëherë kur përpunimi i mëtejshëm siguron eliminimin e tyre dhe/ose pasivitetin, tek atëherë do të jetë i vlefshëm.

### **D. TESTET E ZBATUARA TË KONTROLLIT NË ETAPAT E NDËRMJETME TË PROCESIT TË PRODHIMIT**

Raportet e hollësishme dhe dokumentet të cilat e shoqërojnë aplikacionin për autorizim të marketingut, do të përfshijë raportet e hollësishme në lidhje me testet e kontrollit të produktit të cilat mund të kryhen në etapat e ndërmjetme, për procesin e prodhimit me qëllim të sigurimit të konsistencës së karakteristikave teknike dhe procesit të prodhimit.

Këto teste janë esenciale për kontrollimin e konformitetit të PMV, me formula, e në mënyrë të veçantë, kur aplikuesi propozon metodën analitike për testimin e produktit të finalizuar, e cila nuk përfshinë analizën e të gjithë përbërësve aktiv (ose të gjithë përbërësve ndihmës që i nënshtrohen të njëjtave kërkesa sikurse përbërësit aktiv ).

E njëjta aplikohet ku kontrolli i kualitetit të produktit të finalizuar varet në testet e kontrollit të të gjithë procesit, e veçanërisht nëse substance është esencialisht e definuar nga metoda e përgatitjes.

#### **E. TESTET E KONTROLLIT NË PRODUKTET E FINALIZUARA**

1. Për kontroll të produktit të finalizuar grupi i produktit të finalizuar përfshinë të gjitha njësitë e formës farmaceutike, të bëra nga e njëjta sasi e materialit dhe u janë nënshtuar serisë së operacioneve të njëjta të procesit të prodhimit dhe /ose sterilizimit, ose në rast të procesit të vazhdueshëm të prodhimit, të gjitha njësitë e prodhuara në periudhën e dhënë kohore.

Në kërkesën për aplikim të AM do të ceken të gjitha testet të cilat janë zbatuar në mënyrë rutinore në secilin grup të produktit të finalizuar. Frekuenca e testeve rutinore të cilat nuk janë zbatuar duhet të deklarohen. Duhet të ceken devijimet e limitive të lejuara.

Ato duhet të parashtrihen në pajtim me kërkesat vijuese.

Dispozitat e monografeve të përgjithshme të Farmakopesë Evropiane, ose në qoftë se nuk ka atëherë të vendeve të treta, do të jetë e aplikueshme për të gjitha produktet të definuar aty. Në qoftë se aplikohen procedurat e testimit apo vlerat e limituara të cilat janë ndryshe nga ato të monografisë së farmakopesë evropiane apo në qoftë se ato nuk ekzistojnë në farmakopenë nacionale të shteteve tjera , duhet të lihet dëshmi se produkti i finalizuar i plotëson kushtet ashtu sic e përshkruan farmakopeja për formën farmaceutike.

##### **1.1 Karakteristikat e përgjithshme e produktit të gatshëm.**

Testimi i produktit të finalizuar gjithnjë duhet të përfshi edhe testimet e karakteristikave të përgjithshme të produktit. Këto teste kudo që aplikohen ndërlidhen me kontrollin e masës mesatare dhe devijimet maksimale të testeve mekanike ,fizike ose mikrobiologjike, karakteristikat organoleptike, karakteristikat fizike sikurse pashmangësia, pH indeksi i thyerjes, etj. Aplikuesi për AM duhet që çdo rast në vecanti ti specifikon standardet dhe limitet e tolerancës për secilën karakteristikë.

Duhet ti përshkruan kushtet e testimit dhe sipas nevojës pajisjet e përdorura dhe standardet kur ato nuk përmenden në farmakopenë evropiane ; njëjtë vlen edhe për rastet kur metodat te cilat prshkruhen në ato farmakope nuk janë të aplikueshme.

Veç kësaj për format e ngurta farmaceutike të cilat përdoren në mënyrë orale do ti nënshtrohen studimeve in vitro në shkallën e lirimimit shpejtësisë së tretjes së substances apo substancave aktive; këto hulumtime bëhen edhe kur bëhet fjalë për aplikime tjera të ndryshme të substances aktive në qoftë se organi kompetent mendon se duhet.

##### **1.2 Identifikimi dhe analiza e përbërësve aktiv**

Identifikimi dhe analiza e përbërësve aktiv do të zbatohet madje edhe në mostrën reprezentative të grupit të prodhimit, ose në numrin e njësisive të dozës të analizuar individualisht.

Përderisa ekziston arsyeshmëria e nevojshme, devijimi maksimal i pranueshëm i limiteve toleruese në devijimin e përbërjes aktive të produktit të finalizuar nuk duhet të tejkaloj

± 5% në momentin e prodhimit.

Në baza të testeve të stabilitetit, prodhuesi duhet të propozoj dhe arsyetoj limitet maksimale të tolerueshme të cilat janë të pranueshme në përmbajtjen e përbërësit aktiv të produktit të finalizuar deri tek propozimi i kalimit të afatit të përdorimit.

Në rastet e veçanta kur bëhet fjalë për komponimet komplekse, ku analiza e përbërësit aktiv të cilat janë në numër shumë të madh ose prezent në sasi shumë të vogla do të kërkojnë një hulumtim të ndërlikuar i cili është i vështirë për t'u zbatuar për sa i përket secilit grup të prodhimit, analiza e një ose më shumë përbërësve aktiv në produktin e finalizuar mund të tejkalohet me kusht që hulumtimet të bëhen në ndër produkte ku do të jetë e mundshme më vonë gjatë procesit të prodhimit.

Ky tejkallim nuk guxon të zgjerohet në testimin e përbërësve elementar. Kjo metodë e thjeshtësuar plotësohet me metodën e caktimit kuantitativ ku autoritetit kompetent i ja mundëson verifikimin e konformitetit të PMV dhe specifikacionit të tij mbasi që të vihet në qarkullim.

Një analizë biologjike in vivo dhe in vitro do të jetë obliguese kur metodat fiziko-kimike nuk mund të sigurojnë informatë adekuate për kualitetin e produktit. Një analizë e tillë, kurdo që është e mundur, do të përfshijë materialet referente dhe analizat statistikore të cilat lejojnë kalkulimin e limiteve të besueshme . Kur këto teste nuk mund të zbatohen në produktin e finalizuar, ato mund të kryhen në ndër produkte e më së voni në procesin e prodhimit.

Ku raportet e hollësishme të dhëna në seksionin B tregojnë që gjatë prodhimit të PMV ka ardhë deri tek mbidozimi përbërësit aktiv përshkrimi i testeve të kontrollit në produktin e finalizuar duhet të përfshijë hulumtimin kimik dhe sipas nevojës edhe toksiko-farmakologjik të ndryshimeve në substancën aktive mundësisht përshkrimi apo vërtetimi i produkteve të degraduara.

### **1.3 Identifikimi dhe analiza e përbërësve ndihmës.**

Në qoftë se është e nevojshme, për përbërësit ndihmës duhet t'i nënshtrohen së paku testeve të identifikimit.

Për konzervanse duhet obligativisht të caktohet kufiri maksimal dhe minimal, kurse për përbërësit tjerë ndihmës të cilët mundë të kenë efekte të padëshirueshme në funksionet fiziologjike duhet që gjithsesi të caktohet kufiri maksimal; limitet e larta dhe të ulëta duhet që të caktohen për përbërësin ndihmës i cili mundë të ndikon në biovlefshmërinë e substances aktive, përveç nëse biovlefshmëria garantohet me teste tjera të nevojshme.

### **1.4 Testet e sigurisë**

Veç testeve toksiko-farmakologjike të paraqitura me aplikacionin për autorizim të marketingut, duhet të paraqiten edhe raportet e hollësishme të testeve të sigurisë sikurse janë: steriliteti, endotoksina bakteriale, pirogjeniciteti dhe toleranca lokale në kafshë, duhet të përfshihen në raportet e hollësishme analitike, kudo që testet e tilla duhet të kryhen si çështje e rregullt e në mënyrë që të verifikoj kualitetin e produktit.

## **F. TESTET E STABILITETIT**

Të jepet një përshkrim i hulumtimeve nga të cilat afati i përdorimit, kushtet e rekomanduara të ruajtjes dhe specifikacionet e propozuara nga aplikanti janë përcaktuar në fund të afatit të përdorimit.

Në rast të para-përzierjes për artikujt ushqimor medikamentoz, gjithashtu duhet të jepen informatat e nevojshme në afatin e përdorimit të artikujve ushqimor, të prodhuara nga këto para përzierje, sipas rekomandimeve, në instruksionet për përdorim.

Kur produkti i finalizuar kërkon rikonstruim para se të përdoret, atëherë kërkojnë detajet e propozuara në afatin e përdorimit për produktin n fjalë, të mbështetura me të dhënat relevante të stabilitetit.

Në rastin e flakonëve shumë dozëshe, të paraqiten të dhënat e qëndrueshmërisë për të arsyetuar afatin e përdorimit për flakonët të cilat janë shpuar për herë të parë. Ku produkti i finalizuar rrezikon të ngrisë degradimin e produkteve, aplikuesi duhet t'i tregoj këto si dhe të tregoj karakterizimin e metodave dhe procedurave të testimit.

Konkluzionet do të përmbajnë rezultatet e analizave, duke e arsyetuar afatin e propozuar të përdorimit, nën kushtet e rekomanduara të ruajtjes dhe specifikacionet e produktit të finalizuar në fund të afatit të përdorimit të produktit të finalizuar nën këto kushte të rekomanduara të ruajtjes.

Të tregohet niveli maksimal i pranueshëm i produkteve të degraduara në fund të afatit të përdorimit.

Një studim i bashkëveprimit në mes produktit dhe paketimit do të paraqitet kurdo që një rrezik i tillë i bashkëveprimit konsiderohet si i mundshëm, posaçërisht tek preparatet e injektueshme ose aerosolët për përdorim të brendshëm.'

## **A. TESTIMI I SIGURISË**

### **KAPITULLI I**

#### **PERFORMANCA E TESTEVE**

##### **1. Hyrje**

Dokumentacioni i sigurisë do të tregoj:

- 1) Toksicitetin potencial të PMV dhe ndonjë efekt të rrezikshëm apo të padëshiruar, i cili mund të ndodhë nën kushtet e propozuara të përdorimit në kafshë. Këto duhet të vlerësohen në pajtueshmëri me seriozitetin e kushteve patologjike në fjalë.
- 2) Efektet e rrezikshme potenciale të cilat mbajnë mbetjet e Produkteve Mjekesore Veterinare, ose substancat në artikujt ushqimor të përfituar nga kafshët e trajtuara, dhe vështirësitë të cilat mund t'i krijojnë këto mbetje në përpunimin industrial të artikujve ushqimor;
- 3) Rreziqet potenciale të cilat mund të rezultojnë nga ekspozimi i qenieve njerëzore me Produktin Mjekesor Veterinar , psh. gjatë administrimit të tij në kafshë ;
- 4) Rreziqet potenciale për ambientin të cilat rezultojnë nga përdorimi i PMV.

Në përgjithësi të gjitha rezultatet do të jenë të sigurta dhe valide. Sipas nevojës do të përdoren procedurat matematikore dhe statistikore në përcaktimin e metodave eksperimentale dhe në vlerësimin e rezultateve.

Në vazhdim ekspertëve të cilët merren me testime klinike duhet t'u sigurohen më shumë informata mbi potencialin terapeutik të produktit dhe rreziqet të cilat lidhen me përdorimin e tij.

Në disa raste mund të nevojitet testimi i metaboliteve të komponimit bazë kur këto paraqesin mbetjet në fjalë.

##### **2. Farmakologjia**

Studimet farmakologjike janë të rëndësishë fundamentale në qartësimin e mekanizmave me të cilat Produktet Mjekesore Veterinare japin efektet terapeutike, prandaj studimet farmakologjike të administruara në speciet e kafshëve eksperimentale dhe në ato të cilat u dedikohen duhet të përfshihen në Pjesën 4.

Andaj, studimet farmakologjike gjithashtu mund të ndihmojnë në kuptimin e fenomenit toksikologjik. Për më shumë kur PMV prodhon efekte farmakologjike në mungesë të përgjigjes toksike ,apo në dozat më të ulëta se sa ato të kërkuara në nxjerrjen e toksicitetit, këto efekte

farmakologjike do të merren parasysh gjatë vlerësimit të sigurisë së produktit Prandaj dokumentacioni i sigurisë gjithëherë do të paraprij hulumtimeve farmakologjike të kryera në kafshët laboratorike dhe të gjitha informatat relevante të hulumtuara gjatë studimeve klinike në kafshët laboratorike

### **3. Toksikologjia**

#### **3.1 Toksiciteti i dozës së veçantë**

Toksiciteti i një doze të veçantë mund të përdoret për të parashikuar:

- Efektet e mundshme të mbidozës akute në speciet e planifikuara,
- Efektet e mundshme të përdorimit aksidental tek njerëzit,
- Dozat të cilat mund të futen në përdorim në studimet e përsëritura të dozës.

Studimet e toksicitetit të një doze të veçantë do të duhej të zbulojnë efektet akute toksike të substancës dhe kursin kohor për fillimin e tyre dhe në shlyerjen e tyre.

Normalisht këto studime do të duhej të kryeshin në së paku dy lloje të gjitarëve . Njëri lloj i gjitarëve mund të zëvendësohet sipas nevojës me ndonjë specie të kafshëve të cilit i dedikohet PMV.

Normalisht do të duhej të studiohen së paku dy mënyra të përdorimit.

Njëra prej këtyre mund të jetë e njëjtë , ose e ngjashme me atë të propozuar për speciet e dedikuara. Nëse ekspozimi substancial i përdoruesit të Produktit Mjekesor Veterinar është i kaluar, psh. me inhalim apo me kontakt dermal, do të duhej që të studioheshin këto dy metoda.

Në mënyrë që të zvogëloj numrin dhe vuajtjet e kafshëve të përfshira, të zhvillohen protokollat e reja për toksicitetin e një doze të vetme të testimit të toksicitetit. Studimet e kryera në pajtim me këto procedura të reja, kur janë plotësisht të vlefshme, duhet të pranohen , si dhe studimet e kryera në pajtim me udhëzuesit ndërkombëtarisht të njohur.

#### **3.2 Toksiciteti i dozës së përsëritur.**

Testet e toksicitetit të dozës së përsëritur e kanë një cak që të zbulojnë ndonjë ndryshim fiziologjik apo patologjik nga administrimi i përsëritur i substancës aktive ose kombinimin e substancave aktive nën ekzaminim, dhe për të përcaktuar se, si këto ndryshime ndërlidhen me dozimin.

Në rastet e substancave ose produkteve mjeksore të dedikuara vetëm për përdorim në kafshë dhe të cilat nuk përdoren si ushqim për konsum human, një studim i përsëritur i toksicitetit në një lloj të kafshës eksperimentale do të jetë i mjaftueshëm.

Ky studim mund të zëvendësohet me studimin në kafshën e planifikuar . Frekuenca dhe mënyra e administrimit dhe kohëzgjatja e studimit do të duhej të zgjidhen duke pasur parasysh kushtet e propozuara të përdorimit klinik. Hulumtuesi do të japë arsyet e tij zgjerimin dhe kohëzgjatjen e eksperimentit, si dhe dozën e zgjedhur.

Në rastin e substancave ose produkteve Mjekesore për përdorim tek kafshët të cilat prodhojnë ushqim, studimi do të duhej të kryhej në më së paku dy specie, njëra prej të cilave nuk duhet të jetë brejtës.

Hulumtuesi do të japë arsyet e tij për zgjedhjen e specieve - duke pasur parasysh njohurinë e metabolizmit të produktit në kafshë dhe njeri . Substanca testuese do të duhej të administrohet në mënyrë orale .

Kohëzgjatja e testit duhet të jetë së paku 90 ditë. Hulumtuesi do të deklaroj qartë dhe të japë arsyet për metodën dhe shpeshhtësinë e administrimit dhe kohëzgjatjen e eksperimentit, Doza maksimale normalisht do të duhej të zgjidhej, që të kuptohet efekti i rrezikshmërisë. Niveli më i ulët i dozës nuk do të duhej japë ndonjë evidencë të toksicitetit. Vlerësimi i efekteve toksike do të bazohet në vëzhgimet e testeve të sjelljes, rritjes, hematologjisë dhe atyre fiziologjike, e posaçërisht ato të cilat ndërlidhen me organe sekretuese , si dhe raportet e autopsisë, me përcjelljen e të dhënave histologjike. Zgjedhja dhe rangi i testeve te secilit grup varet ne speciet e kafshëve të përdorura dhe gjendjes se njohurive shkencore.

Në rastin e kombinimeve të reja të substancave të njohura të cilat janë hulumtuar në pajtim me dispozitat e këtij udhëzimi, dozat e testeve të përsëritura mund të përjashtohen aty ku testet e toksicitetit kanë demonstruar fuqizimin e efekteve toksike apo efekteve të reja toksike. Ato në mënyrë të përshtatshme duhet të modifikohen nga hulumtuesi, dhe i cili do t'i paraqes arsyet e tij për modifikimet e tilla.

### **3.3 Toleranca në speciet e caktuar.**

Duhet të sigurohen detajet e shenjave të jo tolerancës, të cilat janë vëzhguar gjatë studimeve të kryera në speciet e planifikuara në pajtim me kërkesat e Pjesës 4, Kapitulli I, Seksioni B, të studimeve në fjalë.

Dozimi dhe jo toleranca që ka ndodhur tek lloji dhe speciet në fjalë do të duhej të identifikoheshin.

Gjithashtu duhet të sigurohen detajet e ndryshimeve të pa pritura fiziologjike.

### **3.4 Toksiciteti reprodiktiv, përfshirë teratogenocitetin**

#### **3.4.1 Studimi i efekteve ne riprodhim**

Qëllimi i këtij studimi është identifikimi i dobësimeve të mundshme të funksioneve reprodiktive të mashkullit ose femrës ,ose efektet e rrezikshme në pasardhës të cilët rezultojnë nga përdorimi i produkteve mjekesore ose substancave nën hulumtim. Në rastin e substancave ose produkteve mjekesore të dedikuara për përdorim në kafshët që prodhojnë ushqim , studimi i efekteve në reprodiksion do të kryhen në formë të studimeve dy gjeneratëshe,në më së paku një lloj, zakonisht në brejtës.

Substanca ose produkti nën hulumtim do të përdoret tek meshkujt dhe femrat në kohën e duhur para se të çiftëzohen . Përdorimi do të vazhdoj deri në zvjerdhjen e gjeneratës F2. Do të përdoren së paku tri nivele të dozës. Doza maksimale do të duhej të zgjidhej për të arritur efektet e rrezikshme. Niveli i dozës më të ulët do të duhej të prodhoj evidencë të toksicitetit.

Vlerësimi i efekteve në reprodiktim do të bazohet në fertilitet graviditet dhe sjelljen amnore, rritje thithje dhe zhvillim të pasardhësit F1, nga konceptimi (mbarësimi) deri te pjekuria., zhvillimi pasardhësit F2 deri te zvjerdhja (ndarja nga gjiri)

#### **3.4.2 Hulumtimet embriotoksike/ndikimet fetotoksike përfshirë teratogjenitetin**

Në rast se substancat apo produktet mjekesore të dedikuara për përdorim në kafshët të cilat prodhojnë ushqim , do të kryhen studimet e efekteve embriotoksike /fetotoksike/ duke përfshirë teratogjenicitetin . Këto studime do të zbatohen në më së paku dy specie të gjitarëve , zakonisht në minj dhe lepuj detajet e testit (numri i kafshëve, dozat, koha në të cilën është administruar, dhe kriteret për vlerësimin e rezultateve do të mvaren nga gjendja shkencore e njohurive ne kohën e aplikimit, si dhe niveli i dukshëm statistikor i cili duhet të arrihet. Studimi i brejtësve mund të kombinohet me studimin e efekteve të funksioneve reprodiktive.



Në rastin e substancave ose produkteve mjekësore të dedikuara për përdorim në kafshët të cilat nuk prodhojnë ushqim, do të kërkohet një studim i efekteve embriotoksike /fetotoksike/, përfshirë teratogjenicitetin në më së paku një specie e cila mund të jetë specie eksperimentale dhe, nëse produkti është dedikuar për përdorim në kafshë e cila mund të përdoret për mbarësim

### **3.5 Mutacioni**

Testet e mutacionit u dedikohen vlerësimit të potencialit të substancave për të shkaktuar ndryshime në materialin gjenetik të qelizës.

Çdo substancë e re tek PMV duhet të testohet në qoftë se ka ndonjë efekt mutagjen.

Numri dhe llojet e testeve dhe kriteret për vlerësimin e rezultateve do të varen nga ë dhënat shkencore në kohën e paraqitjes së aplikacionit.

### **3.6 Karcinogjeniteti**

Studimet afatgjata të karcinogjenitetit në kafshë, zakonisht do të kërkohen për substancat të cilat u ekspozohen qeniet njerëzore gjegjësisht ato substanca:

- ku struktura kimike është shumë e ngjajshme me strukturën e materijeve të njohura kancerogjene.
- të cilat gjatë testimit të mutagjenitetit japin rezultate të ndikimit eventual kancerogjen.
- të cilat gjatë testimit të toksicitetit japin shenja të dyshimta.
- Të cilat kanë dhënë shenja të dyshimta gjatë testimeve të toksicitetit.

Gjendja e njohurive shkencore në kohën e aplikimit paraqitet duke marrë për bazë përcaktimin e studimevetë të karcinogjenitetit dhe vlerësimin e rezultateve të tyre.

### **3.7 Përrjashtimet**

Kur PMV dedikohet për përdorim lokal , do të hulumtohet absorbimi sistematik në speciet e përcaktuara të kafshëve për hulumtim . Nëse sigurohet se absorbimi sistematik është i pa përfillshëm atëherë nuk është e nevojshme të bëhen testet për dozat e përsëritura toksike, toksiciteti në reproduksion dhe në karcinogjenitet, përveç se :

- se može očekivati da će pod utvrđenim uvjetnim uporabe životinja progutati medicinski proizvod, ili
- ako medicinski proizvod može dospjeti u prehrambene proizvode dobivene od liječenih životinja (intramamarni pripravci).
- mundë të pritet që kafsha në kushte të posaçme ta gëlltit PMV, apo
- kur PMV mund të gjendet në artikujt ushqimor, të përfituar nga kafsha e trajtuar (përgatitjet intramamare).

## **4. Kërkesat e tjera**

### **4.1 Imunotoksiciteti**

Në qoftë se efektet të cilat janë vërejt tek kafshët për shkak të dozave të përsëritura sic janë ndryshimi i peshës, veçoritë histologjike tek organet limfatike,qelizat e indeve limfatike, palcës kurrizore apo leukocitet e gjakut periferik, atëherë hulumtuesi duhet të mer në konsideratë nevojën për testime shtesë të ndikimit të PMV në sistemin imunologjik.

Gjatë planifikimit të testimeve dhe vlerësimit duhet të merren në konsideratë edhe njohuritë shkencore në kohën e paraqitjes së aplikacionit.

### **4.2 Karakteristikat mikrobiologjike të mbetjeve**

4.2.1 Efektet potenciale në florën e zorrëve të qenieve njerëzore

Në pajtim me nivelin e të dhënave shkencore në kohën e aplikimit duhet të testohen rreziqet mikrobiologjike ku mbetjet e komponimeve antimikrobiale paraqesin për florën e zorrëve tek njerëzit.

4.2.2 Efektet potenciale në mikroorganizma të cilat përdoren për përpunim industrial të ushqimit.

Në rastet e caktuara mund të paraqitet nevoja për të zbatuar teste, që të përcaktojmë nëse mbetjet shkaktojnë vështirësi, që ndikon në proceset teknologjike në përpunimin e artikujve industrial ushqimor.

#### **4.3 Vrojtimet tek qeniet njerëzore**

Do të sigurohen informatat që tregojnë nëse përbërësit e PMV janë përdorur si produkte mjekësore humane, nëse është ashtu atëherë duhet të përpilohet raport në të gjitha efektet e vrojtuar ( duke përfshirë edhe efektet anësore ), në njerëz , dhe në shkaktarin e tyre dhe se ato mund të jenë të rëndësishme për vlerësimin e PMV për të zbardhur rezultatet e vlerësimeve ose dokumenteve bibliografike ku përbërësit e PMV më nuk janë përdorur si produkte mjekësore humane dhe në këtë rast arsyet duhet të cekën.

#### **5. Ekotoksiciteti**

5.1 Qëllimi i studimeve të ekotoksicitetit të PMV është vlerësimi i efekteve të cili përdorimi i produktit mund të shkaktoj në ambient , si dhe të identifikoj masat parandaluese , të cilat mund të jenë të dobishme në zvogëlimin e rreziqeve të tilla.

5.2 Një vlerësim i ekotoksicitetit do të jetë i dëshirueshëm për secilin aplikim të autorizimit për PMV.

5.3 Ky vlerësim normalisht do të administrohet në dy faza.

Në fazën e parë, hulumtuesi do të vlerësoj zgjatjen potenciale të ekspozimit të ambientit të produktit, përbërësit aktiv të tij, ose duke marrë për bazë metabolitet relevante:

- Speciet eksperimentale ,dhe mostrën e propozuar për përdorim, mjekimi i masës (tufës ) ose mjekimi individual i kafshës;
- Metoda e administrimit e në veçanti zgjatja në të cilat produkti hyn në sistemin ambijental;
- mundësia që produkti, substance aktive apo metabolitet arrijnë në ambijent përmes sekreteve të kafshëve si dhe ekzistenca e tyre në ato sekrete.
- hedhja e produktit të papërdorshëm,ose mbeturina e produktit.

5.4. Në fazën e dytë duke hulumtuesi analizon ,zgjatjen e ekspozimit të produktit në ambient si dhe informatat e mundshme për të dhënat fizike, kimike dhe toksikologjike të komponimit , të cilat janë përfituar gjatë testeve tjera të kërkuara nga ky udhëzim. Hulumtuesi do të vlerësojë nëse është i nevojshëm hulumtimi i mëtejshëm specifik i efekteve të produktit në ekosistemet e posaçme.

5.5 Si i nevojshëm mund të kërkoet hulumtime shtesë të :

- qëndrimi dhe reaksionet në tokë,
- qëndrimi dhe reaksionet në ujë dhe ajër,
- efektet në organizmat ujor,
- efektet në organizmat tjerë jo të dedikuar për testim.

#### **KAPITULLI II**

#### **TË DHËNAT DHE DOKUMENTACIONI**

Si në çdo punë shkencore , dosja e testeve të sigurisë do të përfshijë si vijon:

- a) një hyrje e cila e definon subjektin i shoqëruar me referencat tjera bibliografike;
- b) identifikimi detajzuar i substancës nën testim , përfshirë:
- emrin e pa mbrojtur ndërkombëtarë (INN),
  - emrin e përbashkët ndërkombëtarë të kimisë së pastër dhe aplikuar (IUPAC),
  - CAS numri ( Chemical Abstract Service)
  - klasifikimin farmakoterapeutik
  - sinonimet dhe shkurtime,
  - formulën strukturale,
  - formulën molekulare,
  - peshën molekulare,
  - shkallën e papastërtisë,
  - përbërjen kualitative dhe kuantitative të papastërtive,
  - përshkrimin i veçorive fizike,
  - pikën e shkrirjes,
  - pikën e vlimit,
  - presionin e avullit,
  - tretshmërinë në ujë dhe tretës organik, të shprehur në g/l me shenjë të temperaturës
  - densiteti,
  - spektri i refrakcionit , rotacioni, etj.;
- c) protokoll i detajzuar eksperimental duke dhënë arsyet për testet të cilat nuk janë kryer të cekura më lartë, përshkrimin e metodave, aparatet dhe materialet e përdorura, detajet e specieve, raca ose prejardhja ku janë përfiturar, numri dhe kushtet nën të cilat janë strehuar të ushqyerit duke theksuar se a kanë qenë të lira nga patogjenët specifik (SPF);
- d) të gjitha rezultatet e përfituara, pa marrë parasysh se a janë të favorshme apo të pa favorshme, të dhënat origjinale duhet të përshkruhen në detaje të mjaftueshme për të lejuar rezultatet të vlerësohen në mënyrë kritike, pa varësisht nga interpretimi i tyre nga autori.  
Me qëllim të sqarimit rezultatet mund të shoqërohen me ilustrime;
- e) analizat statistikore të rezultateve të cilat kërkohen nga programi i testit dhe mospërputhja me të dhënat;
- f) diskutim objektiv i rezultateve të përfituara, që qojnë në konkluzione mbi sigurinë e substancës në kufi të sigurisë në kafshën e testuar dhe kafshën e dedikuar për analizë dhe efektet e mundshme anësore, në fushën e aplikimit, në nivelin e dozave të tij aktive dhe në të gjitha papajtueshmërit e mundshme;
- g) një përshkrim i detajzuar dhe përmes një diskutimi të rezultateve të studimit të sigurisë së mbetjeve në ushqim dhe lidhjet e tij me vlerësimin e rreziqeve potenciale të paraqitura nga mbetjet tek njerëzit. Ky diskutim do të përcillet me propozime se është eliminuar çdo rrezik për njeriun, me

aplikimin e kriterëve të vlerësimit - të njohura ndërkombëtarisht, për shembull niveli pa vështruar i efektit në kafshë, propozimet për zgjedhjen e faktorit të sigurisë dhe për dozën e pranueshme ditore (ADI);

h) përmes diskutimit të rreziqeve për personat të cilët e përgatitin PMV ose administrimin në kafshë, e përcjellur me propozimet për masat e duhura për të zvogëluar rreziqet e tilla;

i) përmes diskutimit të rreziqeve që produkti Mjekësor veterinar nën kushtet e propozuara praktike që mund të paraqesin për ambientin , të shoqëruara me propozimet e duhura për të zvogëluar rreziqet e tilla;

j) të gjitha informatat e nevojshme t'i paraqes mjekut klinik sa më shumë që është e mundur për shfrytëzimin e produktit të propozuar. Diskutimi do të plotësohet me sugjerimet e efekteve anësore dhe trajtimit të mundshëm , në reaksionet akute toksike në kafshë, në të cilën administrohet produkti;

k) raportin përfundimtar të ekspertit i cili siguron detajet e analizave kritike të informatave të referuar më lartë, në pajtim me njohuritë shkencore në kohën e aplikimit, me përmbledhjen e detajizuar të të gjitha rezultateve të testeve relevante të sigurisë dhe referencat precize bibliografike.

## **B. TESTIMI I MBETJEVE**

### **KAPITULLI I**

#### **EKZEKUTIMI I TESTEVE**

##### **1. Hyrje**

Për qëllime të këtij udhëzimi, mbetje nënkuptojnë të gjithë përbërësit aktiv ose metabolitet e tyre, të cilët mbesin në mish ose artikujt tjerë ushqimor të prodhuar nga kafshët në të cilat është administruar PMV.

Qëllimi i studimit të mbetjeve është përcaktimi se në çfarë kushtesh dhe në çfarë kohëzgjatje mbetjet mbesin në artikujt ushqimor, të prodhuar nga kafshët e mjekuara dhe të konstatoj periodën e tërheqjes të mbështetura në mënyrë që të parandaloj rrezikun për shëndetin e njeriut dhe vështirësitë në përpunimin industrial të artikujve ushqimor.

Vlerësimi i rrezikut për shkak të krijimit të detyruar të mbetjeve, nëse mbetjet janë prezent në kafshët e mjekuara nën kushtet e rekomanduara të përdorimit dhe hulumtimit e efekteve të atyre mbetjeve.

Në qoftë se bëhet fjalë për PMV të cilat përdoren tek kafshët të cilat prodhojnë ushqim dokumentacioni i mbetjeve do të tregoj:

1. në çfarë mase dhe sa gjatë mbetjet e PMV apo metabolitet e tij qëndrojnë në indet e kafshëve të mjekuara ose artikujt ushqimor të përfituar prej tyre;

2. në mënyrë që të parandaloj ndonjë rrezik për shëndetin e konsumatorit i cili konsumon artikujt ushqimor të kafshëve të mjekuara, ose vështirësitë në përpunimin industrial të artikujve ushqimor, është e mundur të krijohet një periudhë reale e tërheqjes e cila mund të respektohet nën kushtet reale të kultivimit.

3. që ekzistojnë metodat praktike analitike të përshtatshme për përdorim rutinor për qëllim të verifikimit dhe respektimit të karencës.

##### **2. Metabolizmi dhe kinetika e mbetjeve.**

###### **2.1 Farmakinetikët (absorbimi, distribuimi, biotransformimi sekretimi)**

Qëllimi i studimeve farmakokinetike për sa i përket mbetjeve të PMV , është vlerësimi i absorbimit, distribuimit, biotransformimit dhe sekretimi i produktit në speciet e caktuara për testim.

Produkti final ose përbërësi i tij bioekivalent administrohet në speciet e dedikuara për testim në dozën maksimale të rekomanduar.

Duhet në detaje të përshkruhet madhësia e apsorpcionit të PMV marrë parasysh metodën e administrimit.

Në qoftë se konstatohet se apsorcioni sistematik i PMV për aplikim lokal minor, atëherë nuk nevojiten testime të mëtutjeshme.

Duhet të përshkruhet distribuimi i PMV në trupin e kafshës; duhet të testohen mundësitë e lidhjes në proteinat e plazmës apo kalimi në qumsh apo vezë si dhe depoimi i komponimeve lipofilike.

Duhet të përshkruhet resorbimi i produktit tek kafsha e caktuar. Duhet të identifikohen metabolitët kryesor dhe të përshkruhen karakteristikat e tyre.

## **2.2 Sekretimi i mbetjeve.**

Qëllimet i këtyre studimeve , me të cilat e masin shpejtësinë ku mbetjet sekretohen tek kafsha e caktuar mbas aplikimit të fundit të PMV, është vërtetimi i karencës. Kur kafsha eksperimentale pranon dozen e fundit të PMV, me metoda të caktuara fizike, kimike dhe biologjike dhe në kohë të ndryshme vërtetohen sasit e mbetjeve prezente; duhen të përshkruhen metodat teknike të cilat janë përdorur si dhe vërtetësia dhe ndjeshmëria e metodave të përdorura.

## **3. Metoda rutinore analitike për detektimin e mbetjeve**

Duhet të propozohen procedurat analitike të cilat do të përdoren gjatë hulumtimeve rutinore ku niveli i ndjeshmërisë është i atij lloji që me saktësi mundë të caktojë sasinë e cila me ligjë i tejkalon nivelin e lejuar të mbetjeve.

Metodën e propozuar analitike duhet ta përshkruaj në detaje. Ajo duhet të jetë e validuar dhe mjaftueshëm e fuqishme për aplikim në kushte normale për detektimin e mbetjeve.

Do të përshkruhen karakteristikat vijuese:

- specifikimi,
- saktësia duke përfshirë ,ndjeshmërinë
- preciziteti
- limiti i detektimit,
- limiti i kvantitetit,
- prakticiteti dhe aplikueshmëria në kushte normale laboratorike,
- Interferenca e ndjeshmërisë.

Përshtatshmëria e metodave të propozuara analitike do të vlerësohet nga gjendja e njohurive shkencore dhe teknike në kohën e paraqitjes së aplikimit.

## **KAPITULLI II**

### **PREZENTIMI I DOKUMENTEVE DHE RAPORTEVE TË HOLLËSISHME**

Sikurse çdo punë shkencore ,dosja e testimit të mbetjeve do të përfshijë siç vijon:

- a) një hyrje e cila e definon subjektin, e përcjellur me të gjitha referencat bibliografike;
- b) identifikimin e detajizuar të produktit, përfshirë:
- përbërjen,
  - pastërtinë,
  - identifikimin e grupit,
  - lidhshmëria me produktin final
  - ndikimi specifik dhe pastërtia e materjeve të shënuara
  - pozitën e atomeve në molekulë;
- c) protokoll i detajizuar eksperimental i cili i jep arsytet për çdo mos kryerje të testeve të caktuara, të cekura më lart, përshkrimin e metodave, aparateve dhe materialit të përdorur, detajet e specieve, racën e kafshëve , prejardhjen e tyre , numrin dhe kushtet në të cilat janë strehuar dhe ushqyer;
- d) të gjitha rezultatet e përfituara pa marrë parasysh a janë të favorshme apo të pa favorshme . Shënimet origjinale duhet të përshkruhen në detaje të mjaftueshme , që të lejoj rezultatet të vlerësohen në mënyrë kritike, pavarësisht nga interpretimi i tyre nga autori , rezultatet mund të shoqërohen me ilustrime;
- e) analizat statistikore të rezultateve, ku si e tillë quhet program i testit si dhe variancat brenda të dhënave;
- f) një diskutim objektiv i rezultateve të përfituara, i shoqëruar me propozime për limitet e lejuara maksimale të mbetjeve duke cekur markerët mbetjet dhe indet e caktuara, si dhe me propozime që kanë të bëjnë me karencën e cila është e lejuar në mënyrë që të sigurohet që në ushqimin e përfituar nga kafshët e mjekuara most të jenë prezente mbetjet te cilat mund të jenë të rrezikshme për konsumatorin.
- g) raporti përfundimtar i ekspertit ku përshkruhet analiza e detajuar kritike të informatave të lartëpërmenduara ne pajtueshmëri me dituritë shkencore, në kohën e paraqitjes së aplikacionit, së bashku me përmbledhjen e detajizuar të rezultateve të testeve të mbetjeve, si dhe referencat e sakta bibliografike .

### **PJESA 3**

#### **TESTIMET PARAKLINIKE DHE KLINIKE**

##### **KAPITULLI I**

##### **KËRKESAT PARAKLINIKE**

Studimet paraklinike janë të nevojshme për të vërtetuar ndikimin farmakologjik dhe qëndrueshmërinë e produktit.

##### **A. Farmakologjia**

##### **A.1 Farmakodinamika**

Studimet e farmakodinamike do të përcjellen me dy qasje të ndara:

Së pari, duhet në mënyrë adekuate të përshkruhet mekanizmi i ndikimit dhe efektet farmakologjike në të cilat bazohet aplikimi në praktikë.

Rezultatet shprehen në mënyrë kuantitative ( duke e përdorur p.sh.lakimet në efektin e dozës, lakimet në efektin kohor , etj.) dhe sipas mundësisë aktivitetin e substancës e ku veprimi i saj është i njohur. Në qoft se për një substance deklarohet së është më efektive, duhet të tregohet diferenca që ajo statistikisht është më e rëndësishme.

Së dyti ,hulumtuesi do të japë vlerësimin e përgjithshëm farmakologjik të përbërësit aktiv me referencë të veçantë të mundësisë së efekteve anësore. Në përgjithësi do të hulumtohet veprimi kryesorë .

Hulumtuesi do të hulumtoj rrugën e administrimit, formulimin, etj. në aktivitetin farmakologjik të përbërësit aktiv.

Do të intensifikohen hulumtimet ku përafrimi i dozave të rekomanduara të cilat janë përgjegjëse të prodhojnë efekte.

Teknikat eksperimentale , përderisa nuk bëhet fjalë për procedura standarde do të përshkruhen në detaje që të lejoj ato të përsëriten, dhe pastaj hulumtuesi do të përcaktoj validitetin e tyre. Rezultatet eksperimentale do të tregohen qartë dhe për llojet e caktuara të testeve si dhe do të ceket kuptimi i tyre statistikor.

Vetëm në raste të arsyeshme, duhet të hulumtohen të gjitha ndryshimet e reaksioneve kuantitative që vjen nga administrimi i përsëritur i substances.

Deri tek kombinimi i PMV mundë të vjen për shkak të parashikimeve farmakologjike apo indikacioneve klinike. Në rastin e parë studimet farmakodinamike dhe farmakokinetike do të demonstrojnë ato bashkëveprime të cilat mund të përbëjnë vet kombinimin e vlerës në përdorim klinik.

Në rastin e dytë ku arsyeshmëria shkencore për kombinimin mjekësor është i njohur përmes eksperimenteve klinike, hulumtimi do të përcaktoj nëse efektet e pritura nga kombinimi mund të demonstrohen në kafshë dhe së paku rëndësia e efekteve anësore të kontrollohet . Nëse kombinimi përmban substancë të re aktive , ajo paraprakisht duhet të hulumtohet në hollësi.

## **A.2 Farmakokinetika**

Informata bazike farmakokinetike në lidhje me substancën e re aktive në përgjithësi është e dobishme në kontekstin klinik.

Objektivat farmakokinetike mund të ndahen në fusha kryesore:

- farmakokinetikat përshkruese të cilat qojnë në vlerësimin e parametrave themelor sikurse janë spastrimi i trupit ,vëllimi(et), distribuimi koha e qëndrimit etj

- përdorimi i këtyre parametrave për të hulumtuar marrëdhënjet në mes regjimit të dozimit, përqendrimi të plazmës dhe indit ,dhe efektet farmakologjike, terapeutike dhe toksike.

Studimet farmakokinetike në speciet e dedikuara për testim janë si rregull e nevojshme në mënyrë që të përdorin barnat me efikasitetin dhe sigurinë sa më të madhe të mundshme. Posaçërisht , studimet e tilla janë të dobishme në asistimin e mjekut në krijimin e regjimit të dozimit (rruga dhe vendi i administrimit, doza, intervali i dozës, numri i administimeve etj) dhe adoptoj regjimet e dozimit sipas variablave të caktuara të popullatës (p.sh. mosha, sëmundja) .

Studimet e tilla mund të jenë më efikase në numrin e kafshëve, dhe përgjithësisht sigurojnë më shumë informata se sa studimet e titrimit të dozave klasike. Në rastin e kombinimeve të reja të substancave të njohura të cilat janë hulumtuar në pajtim me dispozitat e këtij udhëzimi, studimet

farmakokinetike të kombinimeve të përziera nuk kërkohen, nëse mund të arsyetohen se administrimi i përbërësit aktiv, si kombinim i përzier nuk i ndryshon veçoritë e tyre farmakokinetike.

#### A.2.1 Biovlefshmëria /Bio ekuivalenca/

Studimet e nevojshme të biovlefshmërisë do të zbatohen për tu vërtetuar bioekuivalenca:

- kur krahasojmë produktin e riformuluar me atë ekzistues,
- kur krahasojmë metodën e re ose rrugën e administrimit me atë të krijuar

#### **B. Toleranca në kafshët e dedikuara për testim**

Qëllimi i këtij studimi i cili do të kryhet në të gjitha speciet e kafshëve, për të cilat është i dedikuar produkti mjekësor, ka për qëllim për të vlerësuar tolerancën lokale dhe të përgjithshme në të gjitha speciet e kafshëve në mënyrë që të dim dozimin e toleruar, dhe të dim kufijtë adekuat të sigurisë , si dhe simptomat klinike të jo tolerancës ,

dhe atë duke përdorur mënyrën ose mënyrat e rekomanduara, sa kjo mund të arrihet me ngritjen e dozës terapeutike dhe kohëzgjatjen e mjekimit. Raporti i eksperimentit do të përmbajë sa më shumë detaje të mundshme të efekteve të pritura farmakologjike, si dhe efektet anësore, kjo e fundit vlerësohet për faktin nëse kafshët e përdorura mund të kenë vlerë shumë të lartë.

PMV do të administrohet së paku përmes rrugës së rekomanduar të administrimit.

#### **C. Rezistenca**

Informacionet në rastin e pa parashikuar të organizmave rezistent janë të nevojshëm ,në rast se PMV përdoret për parandalimin ose mjekimin e sëmundjeve infektive ,ose manifestimeve të parazitëve në kafshë.

## **KAPITULLI II**

### **Kërkesat klinike**

#### **1. Parimet e përgjithshme**

Qëllimet e eksperimenteve klinike bëhen për të demonstruar ose provuar efektin e PMV, pas administrimit të dozës së rekomanduar për të specifikuar indikacionet e tij , si dhe kontraindikacionet , sipas specieve, moshës, racës, gjinisë, udhëzimet për përdorim, efektet anësore të cilat mund të kenë ndikim në sigurinë dhe tolerancën e tij në kushte normale të përdorimit.

Përveç në raste të arsyeshme eksperimentet klinike zbatohen në kafshët kontrolluese (eksperimentet e kontrolluara klinike).. Efekti i përfituar do të duhej të krahasohej me fektin placebo ose me mungesë të mjekimit dhe me efektin e produktit të autorizuar mjekësor i njohur me vlerë terapeutike. Të gjitha rezultatet e përfituara pa marrë parasysh pozitive apo negative do të raportohen.

Do të specifikohen metodat e përdoruar të diagnostifikimit rezultatet do të kenë për qëllim përdorimin e kritereve klinike kuantitative dhe kuantitative . Metodatat adekuate statistikore do të përdoren dhe arsyetohen.

Në rastin e produktit Mjekësor veterinar, i dedikuar parimisht për përdorim si rritje (shtim), duhet t'i kushtohet kujdes i veçantë në :

- prodhimtarinë e kafshës,
- kualitetin e prodhimit të kafshës ( kualiteteve organoleptike, nutritive , teknologjike,dhe higjienike),



- efikasitetin e të ushqyerit dhe rritjen e kafshës,
- gjendjen e përgjithshme shëndetësore të kafshës .

Të dhënat eksperimentale do të konfirmohen me të dhënat e fituara në kushte praktike fushore.

Për sa i përket indikacioneve të veçanta terapeutike, aplikuesi mund të tregoj se është e pa mundur të siguroj të dhëna të hollësishme në efektin terapeutik , sepse:

- a) indikacionet e PMV në fjalë i dedikuar paraqiten rrallë, nuk mund të pritet nga aplikuesi të siguroj evidencë të hollësishme;
- b) në gjendjen e tanishme të njohurive shkencore , nuk mund të sigurohen informata të hollësishme;

Autorizimi i marketingut mund t'u jepet vetëm sipas kushteve vijuese:

- a) PMV në fjalë mund të jepet vetëm me përshkrimin e veterinarit dhe në raste të caktuara të administrohet vetëm nën mbikëqyrjen rigoroze të veterinarit;
- b) shtesa e paketimit dhe çdo informatë tjetër duhet të tërheq vëmendjen e veterinarit në raste të caktuara se raportet e hollësishme në dispozicion të PMV në fjalë janë ende jo complete

## **2. Zbatimi i eksperimenteve**

Të gjitha eksperimentet klinike veterinare do të ndërmerren në pajtim me të gjitha detajet protokollare, të cilat do të regjistrohen në formen e shkruar para se të fillohet me eksperimentin. Përkujdesja e kafshëve eksperimentale do të jetë subjekt i mbikëqyrjes veterinare dhe plotësisht do të merret në konsideratë gjatë elaborimit të protokollit të eksperimentit dhe gjatë gjithë udhëheqjes së eksperimentit.

Procedurat e para vendosura sistematike në formën e shkruar për organizimin , drejtimin , grumbullimin e të dhënave, dokumentacionin dhe verifikimin e eksperimentit të kërkuar klinik.

Para fillimit të ndonjë eksperimenti të përdoret pëlqimi i informuar i pronarit të kafshëve të përdoren në eksperiment të nxirren dhe të dokumentohen, veçanërisht pronari i kafshëve do të informohet me shkrim për pasojat e pjesëmarrjes në eksperiment dhe për hedhjen pasuese të kafshëve të mjekuara, ose për marrjen e ushqimit nga kafshët e mjekuara. Kjo kopje lajmëruese e datuar nga pronari i kafshëve, do të futet në dokumentacionin e eksperimentit.

Në të gjitha rastet fjalët për përdorimin eksperimentit mjekësor veterinar do të shfaqen në mënyrë të spikatur dhe pa shlyeshëm në etiketë.

## **KAPITULLI III**

Të dhënat dhe dokumentet.

Sikurse në çdo punë shkencore dosja mbi efikasitetin do të përmbajë hyrjen e cila definojnë subjektin e shoqëruar me çdo dokumentacion të dobishëm bibliografik.

I tërë dokumentacioni paraklinik dhe klinik duhet të jetë i detajizuar në mënyrë të mjaftueshme , për të mundësuar gjykim objektiv . Të gjitha studimet dhe eksperimentet duhet të raportohen pa marrë parasysh se a janë të favorshme apo të pa favorshme për aplikantin .

### **1. Raportet e vëzhgimeve para klinike**

Kurdo që është e mundur do të jepen raporte të hollësishme mbi rezultatet e:

- a) testeve që demonstrojnë veprimet farmakologjike;
- b) testeve që demonstrojnë mekanizmat farmakologjik , duke i nënvizuar efektet terapeutike;
- c) testet të cilat demonstrojnë proceset kryesore farmakokinetike.

A do të duhej që rezultatet e pa pritura të ndodhin gjatë kursit të testeve, këto do të duhej që të detajizoheshin. Raportet e hollësishme vijuese do të duhej që të siguroheshin në të gjitha studimet para klinike:

- a) përmbledhja;
- b) protokoli i detajizuar eksperimental i cili jep përshkrimin e metodave, aparateve dhe materialeve të përdorur, detajet e tilla si speciet , mosha, pesha, gjinia , numri raca dhe prejardhja e kafshëve, identifikimi i kafshëve, doza, mënyra dhe orari i administrimit,
- c) analizat statistikore të rezultateve ku janë të përshtatshme;
- d) një diskutim objektiv i rezultateve të fituara, të cilat qojnë deri te konkluzionet në sigurinë dhe efikasitetin e produktit.

Lëna totale ose parçiale anash e këtyre të dhënave duhet të sqarohet..

### **2.1 Raportet e vëzhgimeve gjatë testeve klinike**

Të gjitha raportet e hollësishme do të plotësohen nga secili hulumtues në fletën e raporteve individuale-në rast të mjekimit individual , si dhe fletët e raporteve kolektive në rast të mjekimit kolektiv.

Raportet e plotësuara do të kenë formën vijuese:

- a) emri, adresa, funksioni, dhe kualifikimi i personit përgjegjës;
- b) vendi dhe data e mjekimit , emri dhe adresa e pronarit të kafshëve;
- c) detajet e protokolle të eksperimentit, i cili jep përshkrimin e metodave të përdorura, duke përfshirë metodat e rastësisë dhe hetuese, detajet e tilla si mënyra e administrimit, orari i administrimit dozimi, identifikimi i kafshëve eksperimentale, speciet , racat, mosha, pesha, gjinia dhe statusi fiziologjik;
- d) metodën e kultivimit dhe të ushqyerit, duke cekur përbërjen e ushqimit dhe natyrën e tij sasinë dhe aditivët në ushqim;
- e) anamnezën e rastit ( sa me e plotë që është e mundur ) ,rasti dhe kursi i sëmundjes së tanishme;
- f) diagnozat dhe mjetet e përdorura,
- g) simptomet dhe ashpërsia e sëmundjes ,mundësisht sipas kriterëve konvencionale (tradicionale )
- h) identifikimi preciz i formulimit të eksperimentit klinik i përdorur në eksperiment;
- i) dozimi i PMV , metoda , mënyra dhe frekuenca e administrimit dhe masat paraprake nëse janë ndërmarrë gjatë administrimit ( kohëzgjatja e injektimit etj.);
- j) kohëzgjatja e mjekimit dhe perioda pasuese e vëzhgimit;
- k) të gjitha detajet në lidhje me PMV (të tjera nga ato në studim ) të cilat janë administruar gjatë periodës së ekzaminimit , madje para ose në mënyrë konkurrenente me testin e produktit e më vonë edhe detajet e bashkëveprimit të vëzhguar ,
- l) të gjitha rezultatet e eksperimenteve klinike ( duke përfshirë rezultatet e pafavorshme ose negative ) , me deklaratën e plotë të vëzhgimeve klinike dhe rezultateve të testeve objektive të aktivitetit ( analizat laboratorike, testet fiziologjike ) - të cilat kërkohen për vlerësimin e aplikacionit,

duhet të specifikohen teknikat e përdorura, dhe çdo ndryshim i rëndësishëm në rezultatet e sqaruara (p.sh. metoda e mospërputhjes ,mospërputhja në mes individëve dhe efektet e medikamentit, demonstrimin e efektit farmakodinamik në kafshë nuk do të mjaftoj në arsyeshmerinë e konkluzioneve të efektit terapeutik në fjalë;

m) të gjitha raportet e hollësishme si dhe efektet e pa dedikuara, pa marrë parasysh të rrezikshme apo jo, dhe masat e ndërmarra në pasojat, relacioni shkak efekt , sipas mundësisë duhet të hulumtohet;

n) efekti i rendimentit të kafshëve (p.sh. prodhimi i qumështit , i vezëve dhe funksionet riprodiktive);

o) efektet në kualitetin e artikujve ushqimor të përfituar nga kafshët e mjekuara , e posaçërisht në rastin e produkteve Mjekësore të dedikuara për përdorim si përmirësim ,

p) konkluzioni për secilin rast ,ose mjekimet kolektive në fjalë . Lënja anash e një ose më shumë artikujve a) deri p) duhet të arsyetohen . Personi përgjegjës për vënien e barnave veterinare për qarkullim në treg, do të krijoj të gjitha marrëveshjet e nevojshme për të siguruar dokumentet origjinale për të formuar bazat e të dhënave dhe se ato të dhëna do të mbahen së paku pesë vite pasi që produkti më nuk autorizohet.

## **2.2 Përmbledhje dhe konkluzione të vrojtimeve klinike**

Për sa i përket secilit eksperiment klinik, do të përmbliidhen vrojtimit në një koncept të eksperimenteve dhe rezultateve të tyre , duke treguar në hollësi:

a) numrin e kontroleve dhe numrin e kafshëve të mjekuara madje të atyre individuale dhe kolektive me dështimet sipas specieve , racës llojin e kafshës , moshën dhe gjininë,

b) numrin e kafshëve të tërhequra para kohe nga eksperimenti si dhe arsyet për një tërheqje të tillë;

c) në rastin e kontrollit të kafshëve nëse ato :

- nuk janë mjekuar;

- kanë marrë bar qetësues

- kanë marrë ndonjë produkt tjetër Mjekesor të autorizuar me efekt të njohur,

- kanë marrë përbërës aktiv i cili është nën hulumtim dhe në formulim të ndryshëm ose rruge të ndryshme;

d) frekuenca e efekteve anësore të vëzhguara

e) vëzhgimet të cilat prekin në performancën ( p sh. prodhimin e vezëve, prodhimin e qumështit, funksionin riprodiktiv dhe cilësinë e ushqimit) ;

f) detajet të cilat kanë të bëjnë me testet e kafshëve të cilat mund të ekspozohen rritjes së rrezikut , sipas moshës së tyre mënyra e rritjes ose të ushqyerit ose qëllimin për të cilat janë dedikuar ose kafshët kushtet fiziologjike ose patologjike të të cilave kërkojnë interesim të veçantë;

g) vlerësim statistikor të rezultateve kur kjo kërkohet nga programi i testit.

Përfundimisht hulumtuesi do të hartoj konkluzionet e përgjithshme nga evidenca eksperimentale, duke shprehur mendimin e tij të sigurisë së PMV, nën kushtet e propozuara të përdorimit, efektin e tij terapeutik, dhe çdo informatë e dobishme në lidhje me indikacionet, kundërindikacionet, dozimi dhe kohëzgjatja mesatare e mjekimit dhe sipas nevojës dhe bashkëveprimet e vëzhguara me produktet e tjera mjekësore, ose aditivët e ushqimit, dhe gjithashtu ndonjë masë paraprake të veçantë gjatë mjekimit dhe simptomat klinike të mbidozës.

Në rastin e kombinimit të produkteve të fiksuara, hulumtuesi gjithashtu duhet të hartoj konkluzionet në lidhje me sigurinë dhe efikasitetin e produktit kur krahasohet me administrimin e ndarë të përbërësit aktiv të përfshirë.

### **3. Raporti përfundimtar i ekspertit**

Raporti përfundimtar i ekspertit do të siguroj analiza të detajizuara të analizave kritike të të gjitha dokumenteve të para klinike dhe klinike, në zbardhjen e gjendjes së njohurive shkencore në kohën e aplikimit, të paraqitet së bashku me përmbledhjen e detajizuar të rezultateve të testeve dhe eksperimenteve të paraqitur në referencat precize bibliografike.

### **Kërkesat për PMV imunologjike**

Duke mos vërë në pyetje rregulloret e posaçme për kontrollin dhe çrënjosjen e sëmundjeve të kafshëve, në PMV imunologjike aplikohen kërkesat siç vijon:

#### **PJESA 4**

#### **Përmbledhja e dosjes**

##### **A. TË DHËNAT ADMINISTRATIVE**

PMV imunologjik , i cili është subjekt i aplikimit, do të identifikohet me emër dhe emrin e përbërësit së bashku me forcën dhe formën farmaceutike, metodën dhe rrugën e administrimit dhe përshkrimin e prezantimit të shitjes finale të produktit.

Do të jepet emri dhe adresa e aplikuesit së bashku me emrin dhe adresën e prodhuesit dhe pozitën e përfshirë në etapa të ndryshme të prodhimit ( duke përfshirë prodhuesin e produktit të finalizuar dhe prodhuesit të përbërësit aktiv dhe sipas nevojës emrin dhe adresën e importuesit

Aplikuesi do të identifikoj numrin dhe titujt e vëllimeve të dokumentacioneve të paraqitur në mbështetje të aplikacionit dhe të tregoj se cilat mostra , nëse ka , janë siguruar.

Në aneks të të dhënave administrative do të jenë kopjet e dokumentit të cilat dëshmojnë se prodhuesi është autorizuar të prodhoj produkte imunologjike veterinarë, (me një përshkrim të shkurtër të vendit të prodhimit). Për më shumë të jepet lista e organizmave të përdorur në vendin e prodhimit.

Aplikuesi do të paraqet listën e vendeve në të cilat u është dhënë autorizimi,

##### **B. PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT**

Aplikuesi do të prezantoj përmbledhjen e karakteristikave të produktit, veç kësaj, aplikuesi do të siguroj një ose më shumë mostra ose modele të prezantimit të shijes së produktit Mjekesor imunologjik veterinar së bashku me futjen e pakos kur kërkohet.

##### **C. RAPORTET E EKSPERTËVE**

Raportet e ekspertëve duhet të sigurojnë të gjitha aspektet e dokumentacionit.

Secili raport i ekspertit do të përmbajë vlerësimin kritik të testeve të ndryshme dhe eksperimenteve të cilat janë zbatuar dhe të shpalos të gjitha të dhënat relevante për vlerësimin . Eksperti do të japë mendimin e tij, nëse janë siguruar garancione të mjaftueshme për cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit në fjalë.

Një përmbledhje faktike nuk është e mjaftueshme.

Të gjitha shënimet e rëndësishme do të përmbliidhen në një shtojcë të raportit të ekspertit, sipas mundësisë në formë tabelore ose grafike. Raporti i ekspertit dhe përmbledhjet do të përmbajnë referenca të sakta me informatat të cilat i përmban dokumenti kryesor.

Secili raport i ekspertit do të përgatitet nga personi i përshtatshëm, me përvojë dhe i kualifikuar. Do të nënshkruhet dhe vendoset data nga eksperti dhe i bashkëngjitet raportit me një informatë të shkurtër mbi shkallën e përgatitjes profesionale, trajnimit dhe përvojat profesionale të ekspertit. Do të deklarohet marrëdhënia profesionale e ekspertit me aplikuesin.

## **PJESA 5**

### **TESTET ANALITIKE TË PRODUKTEVE MJEKESORE VETERINARE IMUNOLOGJIKE (FIZIKO-KIMIKE, BIOLOGJIKE, MIKROBIOLOGJIKE )**

Të gjitha procedurat e përdorura të testit do të korrespondojnë me progresin e gjendjes shkencore, dhe do të jenë procedura të vlefshme, në mënyrë që të sigurohen rezultatet e studimeve të vlefshmërisë.

Të gjitha procedurat e testit do të përshkruhen në mënyrë mjaft precize dhe të detajizuara që të jenë të riprodhueshme në testet e kontrollit, të zbatuara me kërkesë të autoritetit kompetent si dhe çdo aparat dhe pajisje e veçantë e përdorur, të përshkruhet në detaje adekuate, mundësisht e përcjellur me diagram .

Formula e reagjentëve laboratorik do të plotësohet sipas nevojës me metodën e përgatitjes. Në rast të procedurave të testit të përfshira në Farmakopenë Evropiane, ose Farmakopenë e shteteve të treta ky përshkrim mund të zëvendësohet me referencë të detajizuara të Farmakopesë në fjalë

#### **A. RAPORTET E HOLLËSISHME KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE TË PËRBËRSVE**

Raportet e hollësishme dhe dokumentet të cilat duhet të shoqërojnë aplikacionin për autorizim të marketingut , do të paraqitet në pajtim me kërkesat vijuese

##### **1. Raportet e hollësishme kualitative**

Raportet e hollësishme kualitative të të gjithë përbërësve të produktit veterinar imunologjik, do të nënkuptoj përcaktimin ose përshkrimin e:

- përbërësit aktiv,
- përbërësit e ndihmësve
- përbërësi(it ) e tretësve çfarëdo që është natyra dhe sasia e përdorur, përfshirë prezervativët stabilizuesit , materiet ngjyrosëse, substancat aromatike , shenjave etj.
- përbërësit e formës farmaceutike të administruar në kafshë.

Këto raporte të hollësishme do të plotësohen me të dhëna relevante për sa i përket kutisë ( kontejnerit ), dhe sipas nevojës mënyrën e mbylljes me detajet e pajisjeve me të cilat do të përdoret produkti Mjekesor veterinar imunologjik ose do të administrohet dhe që liferohet me produktin.

Për sa i përket substancave të cilat dalin nga Farmakopea Evropiane, ose dështimi i saj në njërin nga Farmakopetë e shteteve të treta , titulli kryesor i monografit në fjalë do të jetë e obligueshme për të gjitha substancat e tilla , me referencë të Farmakopesë në fjalë;

Për sa i përket substancave të tjera emri ndërkombëtar i pa patentuar, i rekomanduar nga Organizata Botërore e Shëndetësisë, e që mund të shoqërohet me një emër tjetër të pa patentuar, ose dështimi i këtyre, destinomi i saktë shkencor substancat të cilat nuk kanë emër të pa patentuar do të përshkruhen në deklaratë se si dhe nga çka janë përgatitur dhe sipas nevojës të plotësuara edhe me ndonjë detaj tjetër

## **2. Raportet e hollësishme kuantitative**

Në mënyrë që të japë raporte kuantitative të përbërësve aktiv të produktit veterinar imunologjik , është i nevojshëm që të specifikohet numri i organizmave dhe të specifikohet përmbajtja e proteinës, masa dhe numri i njësive ndërkombëtare ose njësive të aktivitetit biologjik , madje përbërësve të tretësve për njësi të dozimit , masës ose vëllimit të secilës prej tyre, nga lejimi për detajet e siguruar në seksionin B, siç vijon.

## **3. Zhvillimi i farmaceutikëve**

Do të sigurohet një sqarim në lidhje me kompozimin e përbërësve dhe kutive të plotësuara me të dhëna shkencore në zhvillimin e farmaceutikëve. Të deklarohet teprica me arsyetim, dhe të demonstrohet efikasiteti i sistemit ruajtës.

## **B. PËRSHKRIMI I METODAVE TË PREGADITJES SË PRODUKTIT TË FINALIZUAR**

Përshkrimi i metodës së përgatitjes e cila e shoqëron aplikacionin për Autorizim Marketing do të hartohet në atë mënyrë që të jap përshkrim adekuat të natyrës së operacioneve të përdorura . Për këtë qëllim përshkrimi do të përfshijë së paku etapat e ndryshme të prodhimit ( duke përfshirë procedurat e pastrimit ) që të mund të vlerësohen riprodhueshmëria e procedurave të prodhimit dhe rreziqet e efekteve të dëmshme në produktin e finalizuar, siç është

kontaminimi mikrobiologjik.

Në rastin e prodhimit të vazhdueshëm:

- detajet e plota në lidhje me masat paraprake të ndërmarra për të siguruar homogjenitetin dhe përputhjen për secilin grup të produktit të finalizuar
- referimin e substancave të cilat nuk mund të mbulohen në vijën e prodhimit,
- detajet e përzierjes me raportet e hollësishme kuantitative të të gjitha substancave të përdorura,
- deklaratën e etapës së prodhimit për të cilën në proceset e testeve të kontrollit është kryer mostrimi

## **C. PRODHIMI DHE KONTROLI I MATERIALEVE STARTUESE**

Materialet shartuese nënkuptojnë të gjitha komponentët e përdorur në prodhimin e produktit imunologjik veterinar. Mediumi i kulturës, i përdorur për prodhimin e përbërësit aktiv konsiderohet si një material i vetëm startues. Në rast të:

— Përbërësit aktiv të pa përshkruar në Farmakope ose përbërësi aktiv i përshkruar në Farmakope, kur përgatitët me metodën e përgjegjësisë që të mbesin pa pastërti të pa cekura në Monografin Farmakopik , dhe për të cilin monograf është jo adekuat për kontrollin e kualitetit të tij i cili është prodhuar nga personi I ndryshëm nga aplikuesi, më vonë mund të rregullohet përshkrimi i detajizuar i metodës së prodhimit , kontrolli i kualitetit gjatë prodhimit dhe vlefshmëria e procesit t'i plotësohet direkt autoritetit kompetent nga prodhuesi i përbërësit aktiv. Në qoftë se prodhuesi do të siguroj aplikuesin se të gjitha të dhënat të cilat janë të nevojshme për më vonë që të merr përgjegjësinë për produktin Mjekesor. Prodhuari do të konfirmoj me shkrim aplikuesin se do të siguroj konsistencë për secilin grup dhe se nuk do të modifikoj procesin e prodhimit ose specifikacionet pa e informuar aplikuesin. Dokumentet dhe raportet e hollësishme të cilat mbështesin aplikacionin për ndryshime të tilla do të plotësohen nga autoritetet kompetente

## **1. Materialet startuese të cekura në farmakope**

Monografet e Farmakopesë do të jenë të aplikueshme për të gjitha substancat që dalin në të.

Për sa i përket substancave të tjera, secili shtet mund të kërkoj vëzhgim të farmakopesë së vet nacionale në lidhje me produktet e prodhuara në territorin e tij.

Autoritetet kompetente do të informojnë autoritete përgjegjëse, për farmakopenë në fjalë. Personi përgjegjës për plasim të produktit në qarkullim do t'i siguroj autoritetet e asaj Farmakopeje me detajet e pamjaftueshmërisë së supozuar dhe specifikacionet shtesë të aplikuara.

Në rastet kur materiali startues nuk është përshkruar në Farmakopen Evropiane, përputhshmëria me monografin e farmakopesë së vendit të tretë mund të pranohet. Në rastet e tilla aplikanti do t'ia bashkëngjisë kopjen e monografit, dhe sipas nevojës të shoqëruar me vlefshmërinë e procedurave të testit të cilat gjenden në monografi dhe sipas nevojës edhe me përkthim. Për përbërësit aktiv do të paraqitet demonstrimi i mundësisë adekuate të monografit për kontrollin e kualitetit të tyre.

## **2. Materialet startuese të pa përfshira në Farmakope**

### **2.1 Materialet startuese me origjinë biologjike**

Përshkrimi do të jepet në formë të monografit.

Kurdo që është e mundur prodhimi i vaksinës bazohet në sistemin e ngastrës së farës dhe në depozitat e krijuara të qelizave. Për prodhimin e produkteve imunologjike veterinarë të cilat përmbajnë serum do të tregohet origjina, gjendja e përgjithshme shëndetësore dhe statusi imunologjik i kafshëve prodhuese, basenet e definuar të materialeve burimore do të përdoren.

Origjina dhe prejardhja e materialeve startuese do të përshkruhen dhe dokumentohen. Në rastet e ndryshuara të materialeve startuese gjenetike, kjo informatë do të përfshijë detajet siç janë përshkrimi i qelizave startuese ose prejardhja, ndërtimi i vektorit pasqyruar (emri, origjina, funksioni, nxitja e zmadhimit dhe elementet e tjera rregullatorë), Kontrolli i rendit të ADN-s ose ARN-s i futur efektivisht në nxitjen oligonucleotidicesë vektorit të protoplazmës së përdorur në qeliza në gjenet e fshira ose të shtuara, pasuritë biologjike të ndërtimit final të gjeneve të shprehura numrin kopjues dhe stabilitetin biologjik.

Materialet e farës, duke përfshirë edhe depozitat e qelizave dhe serumit bazë për prodhimin e anti serumit do të testohen për të identifikuar agjentët e jashtëm.

Do të sigurohen informatat në të gjitha substancat me origjinë biologjike në çdo etapë të procedurës së prodhimit. Informata do të përfshijë:

- detajet e prejardhjes së materialeve,
- detajet e ndonjë përpunimi, pastrimi dhe pasiviteti të aplikuar me të gjitha të dhënat në vlefshmërinë në këto procese dhe kontrollet gjatë procesit,
- detajet e testeve për kontaminimin e kryer në secilin grup të substancës.

Nëse zbulohet prania e agjentëve të jashtëm ose dyshohet në ta, materiali korrespondues do të hedhet ose të përdoret në rrethana të veçanta, vetëm kur përpunimi i mëtejshëm i produktit siguron eliminimin e tyre dhe deaktivimin e agjentëve të tillë të jashtëm dhe i cili duhet të demonstron.

Kur përdoren depozitat e qelizës, duhet të tregohen të gjitha karakteristikat të cilat mbesin të pa ndryshuara deri në nivelin më të lartë të kalimit i cili përdoret për prodhim.

Për vaksinat e gjalla të pa dëmshme duhet të jepen karakteristikat e stabilitetit të pa dëmshmërisë së farës. Kur kërkohet, mostrat e materiaevece startuese biologjike ose reagjentëve të përdorur në procedurat testuese duhet të sigurohen që t'i mundësoj autoritetit kompetent të rregulloj zbatimin e testeve të kontrollit.

## **2.2 Materialet startuese me origjinë jo biologjike**

Do të jepet përshkrimi në formë të monografit nën kapitujt vijues:

- Emrin e materialit startues i cili i plotëson kërkesat e pikës 2 të Paragrafit A do të plotësohet me ndonjë

sinonim tregtarë ose shkencor,

- Përshkrimin e materialit startues i përpiluar në formë të ngjashme me atë të përdorur në artikullin përshkrues në Farmakope.

- Funksionin e materialit startues,

- Metodat e identifikimit,

- Të përshkruhet pastërtia në relacion me shumën totale të pa pastërtive të predikuara , e posaçërisht të atyre të cilave mund të kenë efekt të dëmshëm , dhe sipas nevojës të atyre të cilave u referohet aplikacioni që në mënyrë të kundërt mund të prekin stabilitetin e produktit Mjekesor ose shtrembërojnë rezultatet

analitike . Një përshkrim i shkurtër do të sigurohet për testet e ndërmarra, për të krijuar pastërtinë e secilit grup të, materialit startues.

- Ndonjë nga masat e parapara të veçanta dhe sipas nevojës të jepet edhe kohëzgjatja e ruajtjes.

## **D. TESTET E KONTROLLIT GJATË PRODHIMIT**

1. Dokumentet dhe raportet e hollësishme të cilat e shoqërojnë aplikacionin për autorizim të marketingut, do të përfshijnë raportet e hollësishme të cilat ndërlidhen me testet e kontrollit të cilat zbatohen në produktet intermediate , me qëllim të verifikimit të përputhjes së procesit të prodhimit , dhe produktit final .

2. Për vaksinat jo aktive ose të helmuara, helmimi ose jo aktiviteti i tyre do të testohen gjatë secilës rrjedhë të procesit të prodhimit menjëherë pas procesit të helmimit ose deaktivimit.

## **E. KONTROLLI I TESTEVE NË PRODUKTET E FINALIZUARA**

Dokumentet dhe raportet të cilat e shoqërojnë aplikacionin për autorizim të marketingut , do të përfshijë raportet të cilët ndërlidhen me testet e kontrollit në produktin e finalizuar. Sipas nevojës ekzistojnë monografit nëse procedurat dhe limitet e testit janë tjera nga ato të cekura në monografit e Farmakopesë Evropiane , në rast dështimi i kësaj - të përdoret

Farmakopeja e shteteve jo anëtare të BE-së , por duhet të jepet dëshmia se produkti i finalizuar është testuar në pajtim me ato monografe dhe i plotësojnë kërkesat e kualitetit të asaj Farmakopeje për formën farmaceutike në fjalë. Aplikacioni për autorizim të marketingut do të cekë ato teste të cilat janë kryer në ato mostra reprezentative për secilin grup të produktit të finalizuar. Shpeshësia e testeve të cilat nuk janë kryer në secilin grup duhet të theksohet dhe të tregohen limitet e lejuara.

### **1. Karakteristikat e përgjithshme të produktit të finalizuar**

Testet e caktuara të karakteristikave të përgjithshme do të përfshihen në mes të testeve , në produktin e finalizuar , madje edhe nëse janë zbatuar gjatë procesit të prodhimit. Kurdo që aplikohen këto teste të cilat kanë të bëjnë me masën mesatare si dhe devijimet në testet mekanike, kimike,



fizike ose mikrobiologjike , karakteristikat fizike siç janë denziteti, pH ,indeksi përthyes etj. Për se cilat nga këto karakteristika të krijohen specifikacionet me limitet e nevojshme të mirëbesimit nga aplikanti ,në secilin rast të veçantë.

## **2. Identifikimi dhe analiza e përbërësive (sve) aktiv**

Për të gjitha testet do të caktohet përshkrimi dhe teknikat për analizimin e produktit të finalizuar , në detaje të mjaftueshme precize që të mund të riprodhoheshin pa vështirësi, Analiza e aktivitetit biologjik të përbërësive (ve) do të kryhet madje edhe në mostrën reprezentative nga grupi i prodhimit ose në numrin e njësisë së dozimit të analizuara individualisht..

Gjithashtu sipas nevojës do të zbatohen testet specifike për identifikim. Në rastet e caktuara të jashtëzakonshme, ku analiza e përbërësive aktiv të cilëve është në numër shumë të madh ose është prezentë në sasi shumë të vogël e bën të nevojshme një hulumtim të ndërlikuar, dhe vështirë të zbatueshëm për sa i përket grupit të prodhimit . Analiza e një apo më shumë përbërësive aktiv, në produktin e finalizuar mund të harrohet, në kushtet e shprehura se analizat e tilla janë kryer në etapat intermediate, sa më vonë që është e mundur në procesin e prodhimit. Kjo zbulje nuk mund të zgjerohet në karakterizimin e substancave në fjalë. Kjo teknikë e thjeshtësuar do të plotësohet me metodën e vlerësimit kuantitativ, që mundëson autoritetin kompetent të verifikoj atë PMV veterinar imunologjik - në pajtim me formulën e tij edhe pasi që të jetë vënë në qarkullim .

## **3. Identifikimi dhe analiza e ndihmësve**

Me sa janë të mundshme procedurat e testimit , sasia dhe natyra e ndihmësve dhe përbërësive të tyre , do të verifikohen në produktin e finalizuar.

## **4. Identifikimi dhe analiza e përbërësive të tretjes**

Me sa është e nevojshme tretësi (t) do t'i nënshtrohen së paku testeve të identifikimit.

Një test i limitit të ulët dhe të lartë do të jetë i obligueshëm për sa i përket faktorëve ruajtës ;një test i limitit të lartë për çdo përbërës tjetër të tretësit përgjegjës për rritjen e reaksioneve të kundërta do të jetë e obligueshëm.

## **5. Testet e sigurisë**

Përveç rezultateve të testeve të paraqitura në pajtim me Pjesën 7 ,të këtij Aneksi do të paraqiten edhe raportet e hollësishme të testeve të sigurisë. Këto teste më mirë do të jenë studime të mbidozimit, të kryer në më së paku një specie eksperimentale më të ndjeshme dhe në më së paku në mënyrën e rekomanduar të administrimit duke e shkaktuar rrezikun më të madh .

## **6. Testet e sterilitetit dhe pastërtisë**

Do të zbatohen testet e duhura për të demonstruar mungesën e kontaminimit nga agjentët e jashtëm ose substancat e tjera sipas natyrës së produktit veterinar Mjekësor imunologjik, metoda dhe kushtet e përgatitjes.

## **7. Pasiviteti**

Kur aplikohet, të zbatohet testi i verifikimit në produktin final .

## **8. Lagështia e mbetjeve**

Secili grup i produktit të **liofilizuar** do të testohet për lagështinë e mbetjeve.

## **9. Konsistenca grup për grup**

Në mënyrë që të siguroj efikasitetin e produktit se është i riprodhueshëm nga grupi në grup , dhe demonstroj konformitetin me specifikacione, testet e forcës, të bazuara në metodat in vitro ose in vivo, duke përfshirë materialet e duhura referente kurdo që është e mundur të kryera në secilën madhësi finale ose secili grup të produktit të finalizuar, me limitet e nevojshme të mirëbesimit , në rrethana të jashtëzakonshme, testimi i forcës mund të kryhet në një etapë mesatare dhe më së voni që është e mundur në procesin e prodhimit.

#### **F. TESTET E STABILITETIT**

Dokumentet dhe raportet e hollësishme që shoqërojnë aplikacionin për autorizim të marketingut , do të paraqiten në pajtim me kërkesat vijuese:

-Do të epet një përshkrim i testeve të ndërmarra për të mbështetur afatin e përdorimit, të propozuar nga aplikanti . Këto teste do të jenë studime të vërteta, dhe do të zbatohen në numër të mjaftueshëm të grupeve të prodhuara, sipas procesit të përshkruar të prodhimit, dhe në produktet e deponuara në kutinë (t) finale

.Këto teste përfshinë testet biologjike dhe fiziko-kimike të stabilitetit.

-Konkluzionet do t'i përmban rezultatet e analizave ,që arsyeton afatin e propozuar të përdorimit dhe kushtet e ruajtës.

- Në rast se produktet përdoren në ushqim të kafshëve,gjithashtu duhet të epen informatat, që janë të nevojshme në afatin e përdorimit të produktit, në etapa të ndryshme të përzierës- kur përzihen në pajtim me instruksionet e rekomanduara.

Kur kërkohet që produkti finalizuar të ri përbëhet para se të përdoret kërkohet afati i propozuar i përdorimit për produktin e ri kompozuar si është rekomanduar. Të dhënat në mbështetje të afatit të propozuar të përdorimit do të paraqiten për produktin e ri kompozuar.

#### **PESA 6**

#### **TESTIMI I SIGURISË**

##### **A. HYRE**

1. Testet e sigurisë do të tregojnë rreziqet potenciale nga produkti Mjekesor veterinar imunologjik, i cili mund të ndodh nën kushtet e propozuara të përdorimit në kafshë. Këto do të vlerësohen në relacion me përfitimet potenciale të produktit .

Aty ku produkti Mjekesor veterinar imunologjik përbëhet nga organizmat e gallë, e posaçërisht ato të cilat mund të përfitohen nga kafshët e vaksionuara, të pa vaksionuara të të njëjtës specie ose çdo specie tjetër të ekspozuar do të vlerësohet. rreziku potencial.

##### **B. KËRKESAT E PËRGITHSHME**

1. Testet e sigurisë do të zbatohen ne speciet eksperimentale.

2. Doza e cila do të përdoret do të jetë ajo sasi e produktit që rekomandohet për përdorim dhe që përmban fortësi për të cilin është paraqitur aplikacioni.

3. Mostra e përdorur për testimin e sigurisë do të merret nga grupi ose grupet e prodhuara sipas procesit të përshkruar të prodhimit në aplikacionin për autorizim të marketingut.

##### **C. TESTET LABORATORIKE**

###### **1. Siguria e administrimit të një doze**

Produkti Mjekesor veterinar imunologjik do të administrohet në dozën e rekomanduar dhe secila rrugë e rekomanduar e administrimit në secilën specie dhe kategori në të cilën është i dedikuar për përdorim , përfshirë kafshët e moshës më të vogë. Kafshët do të vëzhgohen dhe ekzaminohen

për shenjat e reaksioneve sistematike dhe lokale. Sipas nevojës këto studime do të përfshijnë ekzaminimet makro dhe mikroskopike pas therjes në vendin e injektimit. Do të regjistrohen edhe kriteret tjera siç është temperatura rektale dhe matjet e përformancës. Kafshët do të vëzhgohen dhe ekzaminohen derisa të mos ketë reaksione të pritshme ;por në të gjitha rastet perioda e vëzhgimit dhe ekzaminimit do të jetë së paku 14 ditë pas administrimit.

## **2. Siguria e administrimit të një mbidoze**

Mbidoza e produktit Mjekesor veterinar imunologjik do të administrohet në secilën rrugë të rekomanduar të administrimit në kafshët e kategorive më të ndjeshme të specieve eksperimentale. Kafshët do të vëzhgohen dhe ekzaminohen për shenjat e reaksioneve sistematike dhe lokale.

Kriteret tjera objektive do të rexhistrohen siç është temperatura rektale dhe matjet e performancës. Kafshët do të vëzhgohen dhe ekzaminohen së paku 14 ditë pas administrimit.

## **3. Siguria e administrimit të përsëritur të një doze**

Administrimi i përsëritur i një doze mund të kërkohet për të zbuluar efektet e kundërta - të përfshira në administrimin e tillë.

Këto teste do të zbatohen në kategoritë më të ndjeshme të specieve eksperimentale duke përdorur mënyrën e rekomanduar të administrimit..

Kafshët do të vëzhgohen dhe administrohen së paku 14 ditë pas administrimit të fundit për shenjat ereaksioneve sistematike dhe lokale. Kriteri tjetër objektiv do të rexhistrohet sikurse është temperatura rektaledhe matjet e performancës.

## **4. Ekzaminimet e performancës riprodhuese**

Ekzaminimet e performancës riprodhuese do të konsiderohen kur të dhënat sugjerojnë se materiali startues nga i cili është përfituar produkti mund të jetë faktor i rrezikut potencial. Performanca riprodhuese e meshkujve dhe e femrave jo të mbarësuar dhe të mbarësuar, do të hulumtohet me dozën e rekomanduar dhe secila mënyrë e rekomanduar e administrimit. Më tutje efektet e rrezikshme në pasardhës , dhe gjithashtu do të hulumtohen efektet teratogjenike dhe aborti.

Këto studime mund të formojnë pjesën e studimeve të sigurisë të përshkruara në Paragrafin 1 më lart.

## **5. Ekzaminimet e funksioneve imunologjike**

Ku produkti Mjekesor veterinar imunologjik mund të ketë efekt të kundërt, përgjegjia imune e kafshës së vaksinuar ose pasardhësve të kafshës, duhet të zbatohen testet e përshtatshme të funksioneve imunologjike.

## **6. Kërkesat e veçanta për vaksinat gjalla:**

### **6.1 Përhapja e forcës së vaksinës**

Përhapja e forcës së vaksinës nga kafshët eksperimentale të vaksinuara në kafshët eksperimentale të pa vaksinuara duhet të hulumtohet , duke përdorur mënyrën e rekomanduar të administrimit që duket të rezultoi në përhapje Gjithashtu mund të jetë e nevojshme hulumtimi i shtrirjes tek speciet jo eksperimentale i cili mund të jetë shumë i prekshëm në forcën e vaksinës së gjallë.

### **6.2 Përhapja në kafshën e vaksinuar**

Fecesi, urina , qumështi, vezët , sekrecionet orale, nazale si dhe sekrecionet e tjera, do të testohen për

praninë e organizmave. Gjithashtu mund të kërkohen studime të përhapjes së forcës së vaksinës në trup, duke i kushtuar vëmendje të posaçme vendit të pëlqyer për përsëritje të organizmit. Në rastin e vaksinave të gjalla për sëmundjet zoonotike duhet të ndërmerren për kafshët nga të cilat përfitohet ushqimi.

### **6.3 Rikthimi i virulencës të vaksinave të zbutura**

Rikthimi në virulencë do të hulumtohet me formën materiale të nivelit kalues i cili shumë pak është i zbutur në mes farës së kontrolluar dhe produktit final. Vaksinimi i parë zbatohet duke përdorur metodën e rekomanduar të administrimit i cili duket se do të qoj në rikthim të virulencës. Duhet të ndërmerren së paku pesë seri të kalimit përmes specieve të kafshëve eksperimentale. Aty ku kjo nuk është teknikisht e mundur për shkak të dështimit të organizmit të përsëris në mënyrë adekuate, do të kryhen sa më shumë kalime të mundshme në speciet eksperimentale. Sipas nevojës shumimi i organizmave

in vitro mund të kryhet në mes kalimeve in vivo . Kalimet do të ndërmerren me mënyrën e administrimit i cili duket të qoj në rikthim të virulencës

### **6.4 Pasuritë biologjike të forcës së vaksinës**

Testet tjera mund të jenë të nevojshme për të përcaktuar në mënyrë sa më precize që është e mundur pasuritë e brendshme biologjike të forcës së vaksinës (p.sh. neurotropismi).

### **6.5 Rikombinimi ose riasortimenti gjenomik të forcave**

Duhet të diskutohet mundësia e rikombinimit ose riasortimentit gjenomik me sforcimet fushore ose të tjera.

## **7. Hulumtimi i mbetjeve**

Për PMV imunologjike , normalisht nuk do të jetë e nevojshme për të ndërmarrë hulumtim të mbetjeve . Megjithatë kur përdoren ndihmësit dhe ruajtësit në prodhimin e produkteve Mjekesore veterinarë imunologjike , duhet t'i kushtohet kujdes mundësisë në mbetjen e rezidueve në artikujt ushqimor . Sipas nevojës efektet e mbetjeve të tilla do të hulumtohen. Megjithatë në rastin e vaksinave të

gjalla për sëmundjet zoonotike , përcaktimi i mbetjeve në vendin e injektimit mund të kërkohen si shtesë e hulumtimeve të përshkruara në paragrafin 6.2

Duhet të bëhet propozimi për periodën e tërheqës dhe duhet të diskutohet përshtatshmëria në lidhje me studimet e mbetjeve të cilat janë ndërmarrë.

## **8. Bashkëveprimet**

Duhet të tregohen të gjitha bashkëveprimet me produktet tjera.

## **D. STUDIMET FUSHORE**

Përderisa të arsyetohen, rezultatet laboratorike do të plotësohen me të dhëna mbështetëse nga studimet fushore.

## **E. EKOTOKSICITETI**

Qëllimi i studimit të ekotoksicitetit të Produktit Mjekesor Veterinar imunologjik është vlerësimi potencial efekteve të rrezikshme ,përdorimi i të cilit produkt mund t'i shkaktoj dëm ambientit dhe identifikimi i masave paraprake, të cilat mund të jenë të nevojshme në zvogëlimin e rreziqeve të tilla.

Një vlerësim i ekotoksicitetit do të jetë i detyrueshëm për çdo aplikacion për autorizim të marketingut për produktin Mjekesor veterinar imunologjik , të tërë nga aplikacionet e paraqitura

Ky vlerësim normalisht do të kryhet në dy faza.

Faza e parë e vlerësimit do të kryhet gjithmonë. Huluntuesi do të vlerësoj zgjatjen potenciale të ekspozimit të produktit në ambient, përbërëseve aktiv të tij , ose metabolitet relevant , duke i marrë për bazë:

- Speciet eksperimentale ,metoda e propozuar e përdorimit (p.sh.mjekimi kolektiv ose mjekimi individual i kafshëve);
- Metoda e administrimit e në veçanti e produktit i cili hyn direkt në sistemin e ambientit;
- sekretimi i mundshëm i produktit ,përbërësit aktiv të tij ose metabolitet relevant në ambient nga kafshët e mjekuara ,dhe zgjatjen e një sekretimi të tillë;
- hedhjen e produktit të pa përdorur ose mbeturinat.

Aty ku konkluzionet e fazës së parë tregojnë ekspozim potencial të produktit në ambient, aplikanti do të procedoj fazën e dytë dhe të vlerësoj ekotoksicitetin e produktit. Për këtë qëllim ai do të konsideroj kohëzgjatjen e ekspozimit të ambientit në produkt dhe informatën fiziko-kimike, farmakologjike dhe toksikologjike të komponimit të përfituar gjatë ndërmarrjes së testeve të tjera dhe eksperimenteve të kërkuara ku do të zbatohen hulumtimet e mëtejme në produkt (dheu, uji, sistemet ujore, organizmat jo eksperimental) .

## **PJESA 7**

### **EKSPERIMENTET E EFIKASITETIT**

#### **A. HYRJJE**

1. Qëllimi i eksperimenteve të përshkruara në këtë pjesë është që të demonstroj ose konfirmoj efikasitetin e Produktit Mjekesor Veterinar imunologjik .Të gjitha deklaratat e bëra nga aplikanti ,në lidhje me përbërjet, efektet, dhe përdorimi e produktit do të mbështeten plotësisht me rezultatet e eksperimenteve specifike të përfshira në aplikacionin për autorizim të marketingut.

2. Të gjitha eksperimentet klinike veterinarë duhet të kryehen sipas protokoleve dhe eksperimenteve të detajizuara të cilat paraprakisht do të regjistrohet me shkrim para se të filloj eksperimenti. Përkujdesja e kafshëve eksperimentale duhet ti nënshtrohet vëzhgimit veterinar dhe plotësisht do të merret në konsideratë gjatë vlerësimit të ndonjë protokollit të eksperimentit ,dhe gjatë administrimit të tij.

Duhet një procedure paraprakisht e shkruar për organizim, sjellje, grumbullim i të dhënave,dokumentimi dhe verifikimi i sprovave klinike.

4. Para fillimit të ndonjë eksperimenti duhet të merret pëlqimi i pronarit të kafshëve të cilat përdoren në eksperiment dhe të cilat duhet të dokumentohen. Veçanërisht pronari i kafshës duhet të informohet me shkrim për pasojat e pjesëmarrjes në eksperiment, dhe hedhjet pasuese për kafshët e mjekuara ose për përfitimin e artikujve ushqimor nga kafshët e mjekuara..Një kopje e këtij lajmërimi e nënshkruar nga pronari i kafshës do të përfshihet në dokumentacionin e eksperimentit.

#### **B. KËRKESAT E PËRGJITHSHME**

1. zgjedhja e llojit të vaksinës do të arsyetohet në bazë të të dhënave epizootologjike.

2. efikasiteti i eksperimenteve të kryera në laborator do të jenë eksperimente të kontrolluara, duke përfshirë edhe kontrollin e kafshëve të pa mjekuara.

Të gjitha eksperimentet do të përshkruhen në detaje mjaft precize, që të mund të jenë të përsëritshme në eksperimentet e kontrollit , të zbatuara me kërkesë të autoriteteve kompetente. Hulumtuesi do të demonstroj validitetin e të gjitha teknikave të përfshira dhe të gjitha rezultatet do të paraqiten në mënyrë sa më precise që është e mundur.

Të gjitha rezultatet duhet të raportohen pa marrë parasysh se a janë të favorshme apo të pa favorshme.

3. efikasiteti i PMV imunologjik do të demonstrohet për secilën kategori të secilës specie eksperimentale ,të rekomanduar për vaksinim, secilën formë të rekomanduar të administrimit duke përdorur orarin e propozuar të administrimit. Ndikimi i antitropave të fituar në mënyrë pasive në efikasitetin e vaksinës do të vlerësohet në mënyrë adekuate Deklarimet në lidhje me fillimin dhe kohëzgjatjen e mbrojtjes do të plotësohen me të dhëna nga eksperimentet.

4. Duhet të demonstrohen efikasiteti i secilës prej komponentëve polivalente dhe produkteve të kombinuara PMV imunologjike. Nëse produkti rekomandohet për përdorim në kombinim me /ose në të njëjtën kohë me ndonjë PMV tjetër atëherë duhet të tregohet kompatibiliteti i tyre.

5. kurdo që produkti është pjesë e skemës programore të vaksinimit ku propozon aplikanti duhet të tregoj efektin e vet inicues apo përforcues ose rolin kontributin e produktit në skemën e efikasitetit, ajo të demonstrohen si tërësi.

6. doza e cila do të përdoret do të jetë e asaj sasive të produktit e cila është e rekomanduar për përdorim dhe që përmban minimumin e forcës e cila është paraqitur në aplikacion.

7. mostrat e përdorura për eksperimentet e efikasitetit nga grupi ose grupet e prodhuara sipas procesit të prodhimit të përshkruar në aplikacion për autorizim të marketingut

8. për diagnostifikimin e produkteve Mjekesore veterinare imunologjike që administrohen në kafshë , aplikanti do të tregoj se si interpretohen reaksionet e produktit.

### **C. EKSPERIMENTET LABORATORIKE**

1. në parim, demonstrimi i efikasitetit do të ndërmerret nën kushtet mirë të kontrolluara laboratorike, me sfidat pas administrimit të produktit Mjekesor veterinar imunologjik në kafshët eksperimentale nën kushtet e rekomanduara për përdorim. Me sa është e mundur nën kushtet nën të cilat janë zbatuar sfidat do të imitojnë kushtet natyrale për infeksion .p.sh. në lidhje me sasinë e organizmave sfidues dhe mënyrën e administrimit.

2. sipas mundësisë organizmi imunologjik ( qelizat, mediate /humorale rastet lokale / të përgjithshme të imunoglobulinës ) i cili fillon pas administrimit të produktit Mjekesor veterinar imunologjik në kafshët eksperimentale me mënyrën e rekomanduar të administrimit të cilat do të dokumentohen dhe specifikohen.

### **D. EKSPERIMENTET FUSHORE**

1. përderisa të arsyetohet , rezultatet nga eksperimentet laboratorike do të plotësohen me të dhëna nga eksperimentet fushore.

2. kur eksperimentet laboratorike nuk mund të mbështesin efikasitetin, vetëm përforma e eksperimenteve fushore mund të jetë e pranueshme.

## **PJESA 8**

### **RAPORTET E HOLLËSISHME DHE DOKUMENTET NË LIDHJE ME TESTIMIN E SIGURISË DHE EKSPERIMENTET E EFIKASITETIT TË PRODUKTEVE MJEKESORE VETERINARE IMUNOLOGJIKE**

## **A. HYRJE**

Si në çdo punë shkencore dosja e sigurisë dhe studimeve të efikasitetit do të përfshijë një hyrje që definon subjektin dhe tregon testet të cilat janë kryer në pajtim me Pjesën 7 dhe 8 dhe gjithashtu referencat në literaturën e publikuar. Heqja e testeve ose eksperimenteve të cekura në pjesën 7 dhe 8 duhet të tregohet dhe diskutohet.

## **B. STUDIMET LABOARATORIKE**

Për të gjitha studimet duhet të sigurohet:

1. përmbledhja;
2. emri i autoritetit i cili ka kryer studimet .
3. protokollin i detajuar eksperimental i cili jep përshkrimin e metodave, aparateve dhe materialit të përdorur, detajet e tilla sikurse speciet, raca ose prejardhja e kafshëve, kategoritë e kafshëve ku janë përfituar, numri dhe identifikimi i tyre, kushtet nën të cilat janë strehuar dhe ushqyer ( duke cekur se nuk kanë ndonjë patogjen të caktuar dhe antitropa të caktuar, natyrën dhe sasinë e aditivëve në ushqim ) dozën ,mënyrën orarin dhe datat e administrimit , përshkrimin e metodave statistikore të përdorura.
4. në rastin e kontrollit të kafshëve , nëse kanë marrë placebo ose nuk janë mjekuar;
5. të gjitha vëzhgimet e përgjithshme dhe individuale, dhe rezultatet e fituara ( me devijime mesatare dhe standarde , pa marrë parasysh të favorshme apo të pa favorshme. Shënimet duhet të përshkruhen në detaje të mjaftueshme për të lejuar rezultatet të vlerësohen pavarësisht nga interpretimi i autorit. Të dhënat bazë do të paraqiten në formë tabelore. Me mënyrën e ilustrimit dhe pasqyrit rezultate mund të shoqërohen me regjistrime riproduese dhe fotomikrografeve etj..;
6. natyra , shpeshtësia dhe kohëzgjatja e efekteve të vëzhguara anësore;
7. numri i kafshëve të tërhequra nga studimi dhe arsytet për tërheqje të tillë;
8. analizat statistikore të rezultateve , ku si të tilla thirren në programin e testit dhe varianca brenda të dhënave;
9. paraqitja dhe rrjedha e ndonjë sëmundjeje ekzistuese;
10. të gjitha të dhënat në lidhje me PMV (tjera nga produktet nën studim), administrimi i së cilave është i nevojshëm gjatë studimit;
11. një diskutim objektiv i rezultateve të fituara të cilat qojnë në konkluzione në sigurinë dhe efikasitetin e produktit

## **C. STUDIMET FUSHORE**

Raportet e hollësishme në lidhje me studimet fushore duhet të jenë të detajizuara në mënyrë të mjaftueshme për të mundësuar vlerësim objektiv . Ato do të përmbajnë si vijon:

1. përmbledhjen;
2. emri , adresa, funksioni dhe kualifikimet e hulumtuesit përgjegjës;
3. vendi dhe data e administrimit, orari i administrimit , emri dhe adresa e pronarit të kafshës;

4. detajet më të thella të protokollit të pyetjeve, që jep përshkrimin e metodave, aparateve dhe materialeve të përdorura, detajet e tilla sikurse mënyra e administrimit , orari i administrimit, doza, kategoritë e kafshëve, kohëzgjatjen e vëzhgimit, përgjigjet serologjike dhe hulumtimet tjera të kryera në kafshët pas administrimit të PMV.
5. në rastin e kontrollit të kafshëve nëse kanë marrë placebo ose nuk janë mjekuar;
6. identifikimi dhe kontrolli i kafshëve të mjekuara ( sipas nevojës kolektive ose individuale) sikurse: specie , racat ose prejardhja , mosha , pesha, gjinia, dhe gjendja fiziologjike;
7. një përshkrim i shkurtër i metodës së rritjes dhe të ushqyerit, duke cekur natyrën dhe sasinë e aditivëve që përmban ushqimi;
8. do të ceken të gjitha raportet në vëzhgimet, performancën, dhe rezultatet ( me devijime standarde dhe mesatare), të dhënat individuale kur janë zbatuar testet dhe matjet në individ;
9. të gjitha vëzhgimet dhe rezultatet e studimeve pa marrë parasysh se a janë të favorshme apo të pa favorshme me deklaratën e plotë të rezultateve të testeve objektive të aktivitetit të kërkuar për t'a vlerësuar produktin , të specifikohen teknikat e përdorura dhe dukshmëria e variacioneve në rezultatet e sqaruara
10. efekti në performancën e kafshëve ( p. sh. prodhimi i vezëve, qumështit, performanca riprodutive);
11. numri i kafshëve të tërhequra nga studimi dhe arsyet për një tërheqje të tillë;
12. natyra , shpeshësia dhe kohëzgjatja e efekteve të vëzhguara anësore;
13. paraqitja dhe ndonjë sëmundjeje prezentë;
14. të gjitha detajet në lidhje me produktet Mjekësore ( të tjera nga produkti nën studim ) , që janë administruar para ose në të njëjtën kohë me produktin testues ose gjatë periodës së vëzhgimit , të jipen detajet e bashkëveprimeve të vëzhguara;
15. një diskutim objektiv i rezultateve të fituara që qojnë në konkluzionet e sigurisë dhe efikasitetit të produktit.

#### **D. KONKLUZIONE TË PËRGJITHSHME**

Konkluzionet e përgjithshme duhet të jepen në të gjitha rezultatet e testeve dhe eksperimenteve të kryera . Ato do të përmbajnë diskutime objektive të të gjitha rezultateve të fituara dhe të cilat shpiejn deri tek konkluzionet mbi sigurinë dhe efikasitetin e Produktit Mjekësor Veterinar imunologjik.



## ANNEX I

### REQUIREMENTS FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS OTHER THAN IMMUNOLOGICAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

#### *PART I*

##### *SUMMARY OF THE DOSSIER*

###### **A. ADMINISTRATIVE DATA**

The veterinary medicinal product which is the subject of the application shall be identified by name and by name of the active ingredient(s), together with the strength and pharmaceutical form, the method and route of administration and a description of the final sales presentation of the product.

The name and address of the applicant shall be given, together with the name and address of the manufacturers and the sites involved in the different stages of the manufacture (including the manufacturer of the finished product and the manufacturer(s) of the active ingredient(s)), and where relevant the name and address of the importer.

The applicant shall identify the number and titles of volumes of documentation submitted in support of the application and indicate what samples, if any, are also provided.

In the Annex of the administrative data shall be a document showing that the manufacturer is authorized to produce the veterinary medicinal products concerned.

###### **B. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

The applicant shall propose a summary of the product characteristics

In addition the applicant shall provide one or more specimens or mock-ups of the sales presentation of the veterinary medicinal product, together with a package insert where one is required.

###### **C. EXPERT REPORTS**

Expert reports must be provided on the analytical documentation, the pharmacotoxicological documentation, the residues documentation and the clinical documentation.

Each expert report shall consist of a critical evaluation of the various tests and/or trials which have been carried out in accordance with this Directive, and bring out all the data relevant for evaluation. The expert shall give his opinion as to whether sufficient guarantees have been provided as to the quality, safety and efficacy of the product concerned.

All important data shall be summarized in an appendix to the expert report, whenever possible in tabular or graphic form. The expert report and the summaries shall contain precise cross references to the information contained in the main documentation.

Each expert report shall be prepared by a suitably qualified and experienced person. It shall be signed and dated by the expert, and attached to the report shall be brief information about the educational background, training and occupational experience of the expert. The professional relationship of the expert to the applicant shall be declared.

## **PART 2**

### **ANALYTICAL (PHYSICO-CHEMICAL, BIOLOGICAL OR MICROBIOLOGICAL) TESTS OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS**

All test procedures shall correspond to the state of scientific progress at the time and shall be validated procedures;

All the test procedure(s) shall be described in sufficiently precise detail so as to be reproducible in control tests, carried out at the request of the competent authority; any special apparatus and equipment which may be used shall be described in adequate detail, possibly accompanied by a diagram. The formulae of the laboratory reagents shall be supplemented, if necessary, by the method of preparation. In the case of test procedures included in the *European Pharmacopoeia* or the pharmacopoeia of a Non-Member State country, this description may be replaced by a detailed reference to the pharmacopoeia in question.

#### **A. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE PARTICULARS**

The particulars and documents which must accompany applications for marketing authorization, shall be submitted in accordance with the following requirements.

##### **1. Qualitative particulars**

*Qualitative particulars* of all the constituents of the medicinal product shall mean the designation or description of the active ingredient(s);

The constituent(s) of the excipients, whatever their nature or the quantity used, including colouring matter, preservatives, adjuvants, stabilizers, thickeners, emulsifiers, flavouring and aromatic substances, etc.;

— The constituents, intended to be ingested or otherwise administered to animals, of the outer covering of the medicinal products – capsules, gelatine capsules, etc.

These particulars shall be supplemented by any relevant data concerning the container and, where appropriate, its manner of closure, together with details veterinary Medicinal Devices with which the medicinal product will be used or administered and which will be delivered with the product.

— in respect of other substances, the international non-proprietary name recommended by the World Health Organization (WHO), which may be accompanied by another non-proprietary name, or, failing these, the exact scientific designation; substances not having an international non-proprietary name or an exact scientific designation shall be described by a statement of how and from what they were prepared, supplemented, where appropriate, by any other relevant details;

##### **3. Quantitative particulars**

3.1 In order to give quantitative particulars of the active ingredients of the medicinal products, it is necessary, depending on the pharmaceutical form concerned, to specify the mass, or the number of units of biological activity, either per dosage-unit or per unit of mass or volume, of each active ingredient.

Units of biological activity shall be used for substances which cannot be defined chemically.

Where an International Unit of biological activity has been defined by the World Health Organization, this shall be used. Where no International Unit has been defined, the units of biological activity shall be expressed in such a way as to provide unambiguous information on the activity of the substances.

Whenever possible, biological activity per units of mass or volume shall be indicated. This information shall be supplemented:

- In respect of injectable preparations, by the mass or units of biological activity of each active ingredient in the unit container, taking into account the usable volume of the product, after reconstitution, where appropriate;
- In respect of medicinal products to be administered by drops, by the mass or units of biological activity of each active ingredient contained in the number of drops corresponding to 1 ml or 1 g of the preparation;
- in respect of syrups, emulsions, granular preparations and other pharmaceutical forms to be administered in measured quantities, by the mass or units of biological activity of each active ingredient per measured quantity.

3.2 Active ingredients present in the form of compounds or derivatives shall be described quantitatively by their total mass, and if necessary or relevant, by the mass of the active entity or entities of the molecule.

3.3 For medicinal products containing an active ingredient which is the subject of an application for marketing authorization for the first time, the quantitative statement of an active ingredient which is a salt or hydrate shall be systematically expressed in terms of the mass of the active entity or entities in the molecule. All subsequently authorized medicinal products shall have their quantitative composition stated in the same way for the same active ingredient.

#### **4. Development pharmaceuticals**

An explanation shall be provided with regard to the choice of composition, constituents and container and the intended function of the excipients in the finished product. This explanation shall be supported by scientific data on development pharmaceuticals. The overage, with justification thereof, shall be stated.

#### **B. DESCRIPTION OF METHOD OF PREPARATION**

For this purpose it shall include at least:

- Mention of the various stages of manufacture, so that an assessment can be made of whether the processes employed in producing the pharmaceutical form might have produced an adverse change in the constituents;
- In the case of continuous manufacture, full details concerning precautions taken to ensure the homogeneity of the finished product;
- The actual manufacturing formula, with the quantitative particulars of all the substances used, the quantities of excipients, however, being given in approximate terms in so far as the pharmaceutical form makes this necessary; mention shall be made of any substances that may disappear in the course of manufacture; any overage shall be indicated and justified;
- a statement of the stages of manufacture at which sampling is carried out for in-process control tests, where other data in the documents supporting the application show such tests to be necessary for the quality control of the finished product;
- Research studies validating the manufacturing process, where a non-standard method of manufacture is used or where it is critical for the product;
- for sterile products, details of the sterilization processes and/or aseptic procedures used.

#### **C. CONTROL OF STARTING MATERIALS**

1. For the purposes of this paragraph, *starting materials* shall mean all the constituents of the medicinal product and, if necessary, of its container, as referred to in paragraph A, point 1, above.

In the case of:

— An active ingredient not described in the *European Pharmacopoeia* or in the pharmacopoeia of a Non-Member State, or

-An active ingredient described in the *European Pharmacopoeia* when prepared by a method liable to leave impurities not mentioned in the pharmacopoeial monograph and for which the monograph is inappropriate adequately to control its quality,

In the case of the active substances manufactured by a person different from the applicant, the latter may arrange for the detailed description of the manufacturing method, quality control during manufacture and process validation to be supplied directly to the competent authorities by the manufacturer of the active ingredient. In this case, the manufacturer shall however provide the applicant with all the data which may be necessary for the latter to take responsibility for the medicinal product. The manufacturer shall confirm in writing to the applicant that he shall ensure batch to batch consistency and not modify the manufacturing process or specifications without informing the applicant.

### ***1.1 Starting materials listed in pharmacopoeias***

The monographs of the *European Pharmacopoeia* shall be applicable to all substances appearing in it.

In respect of other substances, each Member State may require observance of its own national pharmacopoeia with regard to products manufactured in its territory.

However, where a starting material in the *European Pharmacopoeia* or in the pharmacopoeia of a Member State has been prepared by a method liable to leave impurities not controlled in the pharmacopoeia monograph these impurities and their maximum tolerance limits must be declared and a suitable test procedure must be described.

The routine tests carried out on each batch of starting materials must be as stated in the application for marketing authorization. If tests other than those mentioned in the pharmacopoeia are used, proof must be supplied that the starting materials meet the quality requirements of that pharmacopoeia.

In cases where a specification contained in a monograph of the *European Pharmacopoeia* or in the national pharmacopoeia of a Member State might be insufficient to ensure the quality of the substance, the competent authorities may request more appropriate specifications from the person responsible for placing the product on the market.

The competent authorities shall inform the authorities responsible for the pharmacopoeia in question. The person responsible for placing the product on the market shall provide the authorities of that pharmacopoeia with the details of the alleged insufficiency and the additional specifications applied.

In cases where a starting material is described neither in the *European Pharmacopoeia*, compliance with the monograph of a third country pharmacopoeia can be accepted; in such cases, the applicant shall submit a copy of the monograph accompanied where necessary by the validation of the test procedures contained in the monograph and by a translation where appropriate.

### ***1.2 Starting materials not in a pharmacopoeia***

Constituents which are not given in any pharmacopoeia shall be described in the form of a monograph under the following headings:

a) The name of the substance, meeting the requirements of paragraph A point 2, shall be supplemented by any trade or scientific synonyms;

- b) the definition of the substance, set down in a form similar to that used in the *European Pharmacopoeia*, shall be accompanied by any necessary explanatory evidence, especially concerning the molecular structure where appropriate; it must be accompanied by an appropriate description of the method of synthesis. Where substances can only be described by their method of preparation, the description shall be sufficiently detailed to characterize a substance which is constant both on its composition and in its effects;
- c) methods of identification may be described in the form of complete techniques as used for production of the substance, and in the form of tests which ought to be carried out as a routine matter;
- d) purity tests shall be described in relation to the sum total of predictable impurities, especially those which may have a harmful effect, and, if necessary, those which, having regard to the combination of substances to which the application refers, might adversely affect the stability of the medicinal product or distort analytical results;
- e) with regard to complex substances of plant or animal origin, a distinction must be made between the case where multiple pharmacological effects render chemical, physical or biological control of the principal constituents necessary, and the case of substances containing one or more groups of principles having similar activity, in respect of which an overall method of assay may be accepted;
- f) when materials of animal origin are used, measures to ensure freedom from potentially pathogenic agents shall be described;
- g) any special precautions that may be necessary during storage of the starting material and, if necessary, the maximum period of storage before retesting shall be given.

### ***1.3 Physico-chemical characteristics liable to affect bio-availability***

The following items of information concerning active ingredients, whether or not listed in the pharmacopoeias, shall be provided :

- Crystalline form and solubility coefficients,
  - Particle size, where appropriate after pulverization,
  - State of solvation,
  - Oil/water coefficient of partition (1).

The first three indents are not applicable to substances used solely in solution.

2. Where source materials such as micro-organisms, tissues of either plant or animal origin, cells or fluids (including blood) of human or animal origin or biotechnological cell constructs are used in the manufacture of veterinary medicinal products, the origin and history of starting materials shall be described and documented.

The description of the starting material shall include the manufacturing strategy,

Purification/inactivation procedures with their validation and all in-process control procedures designed to ensure the quality, safety and batch to batch consistency of the finished product.

2.1 When cell banks are used, the cell characteristics shall be shown to have remained unchanged at the passage level used for the production and beyond.

2.2 Seed materials, cell banks, pools of serum and other materials of biological origin and, whenever possible, the source materials from which they are derived shall be tested for adventitious agents.

If the presence of potentially pathogenic adventitious agents is inevitable, the material shall be used only when further processing ensures their elimination and/or inactivation, and this shall be validated.

#### **D. CONTROL TESTS CARRIED OUT AT INTERMEDIATE STAGES OF THE MANUFACTURING PROCESS**

The particulars and documents accompanying an application for marketing authorization, shall include particulars relating to the product control tests that may be carried out at an intermediate stage of the manufacturing process, with a view to ensuring the consistency of the technical characteristics and the production process.

These tests are essential for checking the conformity of the medicinal product with the formula when, exceptionally, an applicant proposes an analytical method for testing the finished product which does not include the assay of all the active ingredients (or of all the excipient constituents subject to the same requirements as the active ingredients).

The same applies where the quality control of the finished product depends on in-process control tests, particularly if the substance is essentially defined by its method of preparation.

#### **E. CONTROL TESTS ON THE FINISHED PRODUCT**

1. For the control of the finished product, a batch of a finished product comprises all the units of a pharmaceutical form which are made from the same initial quantity of material and have undergone the same series of manufacturing and/or sterilization operations or, in the case of a continuous production process, all the units manufactured in a given period of time.

The application for marketing authorization shall list those tests which are carried out routinely on each batch of finished product. The frequency of the tests which are not carried out routinely shall be stated. Release limits shall be indicated.

They shall be submitted in accordance with the following requirements.

The provisions of the general monographs of the *European Pharmacopoeia*, or failing that, of a Third Country, shall be applicable to all products defined therein.

If test procedures and limits other than those mentioned in the general monographs of the *European Pharmacopoeia*, or failing this, in the national pharmacopoeia of third countries are used, proof shall be supplied that the finished product would, if tested in accordance with those monographs, meet the quality requirements of that pharmacopoeia for the pharmaceutical form concerned.

##### ***1.1 General characteristics of the finished product***

Certain tests of the general characteristics of a product shall always be included among the tests on the finished product. These tests shall, wherever applicable, relate to the control of average masses and maximum deviations, to mechanical, physical or microbiological tests, organoleptic characteristics, physical characteristics such as density, pH, refractive index, etc. For each of these characteristics, standards and tolerance limits shall be specified by the applicant in each particular case.

The conditions of the tests, where appropriate, the equipment/apparatus employed and the standards shall be described in precise details whenever they are not given in the *European Pharmacopoeia* or the; the same shall apply in cases where the methods prescribed by such pharmacopoeias are not applicable.

Furthermore, solid pharmaceutical forms having to be administered orally shall be subjected to *in vitro* studies on the liberation and dissolution rate of the active ingredient or ingredients; these studies shall also be carried out where administration is by another means if the competent authorities of the Member State concerned consider this necessary.

### **1.2 Identification and assay of active ingredient(s)**

Identification and assay of the active ingredient(s) shall be carried out either in a representative sample from the production batch or in a number of dosage-units analysed individually.

Unless there is appropriate justification, the maximum acceptable deviation in the active-ingredient content of the finished product shall not exceed  $\pm 5\%$  at the time of manufacture.

On the basis of the stability tests, the manufacturer must propose and justify maximum acceptable tolerance limits in the active-ingredient content of the finished product up to the end of the proposed shelf-life.

In certain exceptional cases of particularly complex mixtures, where assay of active ingredients which are very numerous or present in very low amounts would necessitate an intricate investigation difficult to carry out in respect of each production batch, the assay of one or more active ingredients in the finished product may be omitted, on the express condition that such assays are made at intermediate stages in the production process.

This relaxation may not be extended to the characterization of the substances concerned. This simplified technique shall be supplemented by a method of quantitative evaluation, enabling the competent authority to have the conformity of the medicinal product with its specification verified after it has been placed on the market.

An *in vivo* or *in vitro* biological assay shall be obligatory when physico-chemical methods cannot provide adequate information on the quality of the product. Such an assay shall, whenever possible, include reference materials and statistical analysis allowing calculation of confidence limits.

Where these tests cannot be carried out on the finished product, they may be performed at an intermediate stage, as late as possible in the manufacturing process.

Where the particulars given in section B show that a significant overage of an active ingredient is employed in the manufacture of the medicinal product, the description of the control tests on the finished product shall include, where appropriate, the chemical and, if necessary, the toxicopharmacological investigation of the changes that this substance has undergone, and possibly the characterization and/or assay of the degradation products.

### **1.3 Identification and assay of excipient constituents**

In so far as is necessary, the excipient(s) shall be subject at least to identification tests.

An upper and lower limit test shall be obligatory in respect of preserving agents and an upper limit test for any other excipient constituent liable to affect adversely physiological functions; an upper and lower limit test shall be obligatory in respect of the excipient if it is liable to affect the bio-availability of an active substance, unless bio-availability is guaranteed by other appropriate tests.

#### ***1.4 Safety tests***

Apart from the toxico-pharmacological tests submitted with the application for marketing authorization, particulars of safety tests, such as sterility, bacterial endotoxin, pyrogenicity and local tolerance in animals shall be included in the analytical particulars wherever such tests must be undertaken as a matter of routine in order to verify the quality of the product.

#### **F. STABILITY TEST**

A description shall be given of the investigations by which the shelf life, the recommended storage conditions and the specifications at the end of the shelf life proposed by the applicant have been determined.

In the case of pre-mixes for medicated feedingstuffs, information shall also be given as necessary on the shelf life of the medicated feedingstuffs manufactured from these pre-mixes in accordance with the recommended instructions for use.

Where a finished product requires reconstitution prior to administration, details of the proposed shelf life for the reconstituted product are required, supported by relevant stability data.

In the case of multi-dose vials, stability data shall be presented to justify a shelf life for the vial after it has been punctured for the first time.

Where a finished product is liable to give rise to degradation products, the applicant must declare these and indicate characterization methods and test procedures.

The conclusions shall contain the results of analyses, justifying the proposed shelf life under the recommended storage conditions and the specifications of the finished product at the end of the shelf life of the finished product under these recommended storage conditions.

The maximum acceptable level of degradation products at the end of shelf life shall be indicated.

A study of the interaction between product and container shall be submitted wherever the risk of such interaction is regarded as possible, especially where injectable preparations or aerosols for internal use are concerned.

#### **A. SAFETY TESTING**

##### **CHAPTER I**

##### ***PERFORMANCE OF TESTS***

##### **1. Introduction**

The safety documentation shall show:

- 1) The potential toxicity of the medicinal product and any dangerous or undesirable effects which may occur under the proposed conditions of use in animals; these should be evaluated in relation to the severity of the pathological condition concerned;
- 2) The potential harmful effects to man of residues of the veterinary medicinal product or substance in foodstuffs obtained from treated animals and what difficulties these residues may create in the industrial processing of foodstuffs;
- 3) The potential risks which may result from the exposure of human beings to the veterinary medicinal product, for example during its administration to the animal;
- 4) The potential risks for the environment resulting from the use of the veterinary medicinal product.



All results shall be reliable and valid generally. Whenever appropriate, mathematical and statistical procedures shall be used in designing the experimental methods and in evaluating the results.

Additionally, clinicians shall be given information about the therapeutic potential of the product and about the hazards connected with its use. In some cases it may be necessary to test the metabolites of the parent compound where these represent the residues of concern.

An excipient used in the pharmaceutical field for the first time shall be treated like an active ingredient.

## **2. Pharmacology**

Pharmacological studies are of fundamental importance in clarifying the mechanisms by which the medicinal product produces its therapeutic effects and therefore pharmacological studies conducted in experimental and target species of animal should be included in Part 4.

However, pharmacological studies may also assist in the understanding of toxicological phenomena. Moreover, where a medicinal product produces pharmacological effects in the absence of a toxic response, or at doses lower than those required to elicit toxicity, these pharmacological effects shall be taken into account during the evaluation of the safety of the product.

Therefore the safety documentation shall always be preceded by details of pharmacological investigations undertaken in laboratory animals and all relevant information observed during clinical studies in the target animal.

## **3. Toxicology**

### ***3.1 Single-dose toxicity***

Single-dose toxicity studies can be used to predict:

- The possible effects of acute overdosage in the target species,
- The possible effects of accidental administration to humans,
- The doses which may usefully be employed in the repeat dose studies.

Single dose toxicity studies should reveal the acute toxic effects of the substance and the time course for their onset and remission.

These studies should normally be carried out in at least two mammalian species. One mammalian species may be replaced, if appropriate, by an animal species for which the medicinal product is intended.

At least two different routes of administration should normally be studied.

One of these may be the same as, or similar to, that proposed for the target species. If substantial exposure of the user of the medicinal product is anticipated, for example by inhalation or dermal contact, these routes should be studied.

In order to reduce the number and suffering of the animals involved, new protocols for single dose toxicity testing are continually being developed. Studies carried out in accordance with these new procedures when properly validated will be accepted, as well as studies carried out in accordance with established internationally recognized guidelines.

### ***3.2 Repeated-dose toxicity***

Repeated-dose toxicity tests are intended to reveal any physiological and/or pathological changes induced by repeated administration of the active substance or combination of active substances under examination, and to determine how these changes are related to dosage.

In the case of substances or medicinal products intended solely for use in animals which do not produce food for human consumption, a repeated dose toxicity study in one species of experimental animal will normally be sufficient.

This study may be replaced by a study conducted in the target animal. The frequency and route of administration, and the duration of the study should be chosen having regard to the proposed conditions of clinical use. The investigator shall give his reasons for the extent and duration of the trials and the dosages chosen.

In the case of substances or medicinal products intended for use in food producing animals, the study should be conducted in at least two species, one of which should be a non-rodent.

The investigator shall give his reasons for the choice of species, having regard to the available knowledge of the metabolism of the product in animals and man. The test substance shall be administered orally.

The duration of the test shall be at least 90 days. The investigator shall clearly state and give his reasons for the method and frequency of administration and the length of the trials.

The maximum dose should normally be selected so as to bring harmful effects to light. The lowest dose level should not produce any evidence of toxicity.

Evaluation of the toxic effects shall be based on observation of behaviour, growth, haematology and physiological tests, especially those relating to the excretory organs, and also on autopsy reports and accompanying histological data. The choice and range of each group of tests depends on the species of animal used and the state of scientific knowledge at the time.

In the case of new combinations of known substances which have been investigated in accordance with the provisions of this Administrative Instruction the repeated-dose tests may, except where toxicity tests have demonstrated potentiation or novel toxic effects, be suitably modified by the investigator, who shall submit his reasons for such modifications.

### ***3.3 Tolerance in the target species***

Details should be provided of any signs of intolerance which have been observed during studies conducted in the target species in accordance with the requirements of Part 4, Chapter I, Section B.

The studies concerned, the dosages at which the intolerance occurred and the species and breeds concerned should be identified.

Details of any unexpected physiological changes should also be provided.

### ***3.4 Reproductive toxicity including teratogenicity***

#### **3.4.1 Study of the effects on reproduction**

The purpose of this study is to identify possible impairment of male or female reproductive function or harmful effects on progeny resulting from the administration of the medicinal products or substance under investigation. In the case of substances or medicinal products intended for use in food-producing animals, the study of the effects on reproduction shall be carried out in the form of a two-generation study on at least one species, usually a rodent.

The substance or product under investigation shall be administered to males and females at an appropriate time prior to mating. Administration should continue until the weaning of the F2 generation. At least three dose levels shall be used. The maximum dose should be selected so as to bring harmful effects to light. The lowest dose level should not produce any evidence of toxicity.

Evaluation of the effects on reproduction shall be based upon fertility, pregnancy and maternal behaviour; the suckling, growth and development of the F1 offspring from conception to maturity; the development of the F2 offspring to weaning.

#### **3.4.2 Study of embryotoxic/fetotoxic effects including teratogenicity**

In the case of substances or medicinal products intended for use in food producing animals, studies of embryotoxic/ fetotoxic effects, including teratogenicity, shall be carried out. These studies shall be carried out in at least two mammalian species, usually a rodent and the rabbit. The details of the test (number of animals, doses, time at which administered and criteria for the evaluation of results) shall depend on the state of scientific knowledge at the time the application is lodged and the level of statistical significance which the results should attain. The rodent study may be combined with the study of effects on reproductive function.

In the case of substances or medicinal products which are not intended for use in food producing animals, a study of embryotoxic/fetotoxic effects, including teratogenicity, shall be required in at least one species, which may be the target species, if the product is intended for use in animals which might be used for breeding.

#### **3.5 Mutagenicity**

Mutagenicity tests are intended to assess the potential of substances to cause transmissible changes in the genetic material of cells.

Any new substance intended for use in veterinary medicinal products must be assessed for mutagenic properties.

The number and types of tests and the criteria for the evaluation of the results shall depend on the state of scientific knowledge when the application is submitted.

#### **3.6 Carcinogenicity**

Long term animal carcinogenicity studies will usually be required for substances to which human beings will be exposed

- which have a close chemical analogy with known carcinogens,
- which during mutagenicity testing produced results indicating a possibility of carcinogenic effects,
- which give suspect signs of toxicity during toxicity testing
- which have given rise to suspect signs during toxicity testing.

The state of scientific knowledge at the time the application is submitted shall be taken into account when designing carcinogenicity studies and evaluating their results.

#### **3.7 Exceptions**

Where a veterinary medicinal product is intended for topical use, systemic absorption shall be investigated in the target species of animal. If it is proved that systemic absorption is negligible, the repeated dose toxicity tests, the tests for reproductive toxicity and the carcinogenicity tests may be omitted, unless:

- under the conditions of use laid down, oral ingestion of the medicinal product by the animal is to be expected, or

— the medicinal particular may enter foodstuffs obtained from the treated animal(intramammary preparations).

#### **4. Other requirements**

##### ***4.1 Immunotoxicity***

Where the effects observed during repeated dose studies in animals include specific changes in lymphoid organ weights and/or histology and changes in the cellularity of lymphoid tissues, bone marrow or peripheral leukocytes, the investigator shall consider the need for additional studies of the effects of the product on the immune system.

The state of scientific knowledge at the time the application is submitted shall be taken into account when designing such studies and evaluating their results.

##### ***4.2 Microbiological properties of residues***

###### **4.2.1 Potential effects on the human gut flora**

The microbiological risk presented by residues of anti-microbial compounds for the human intestinal flora shall be investigated in accordance with the state of scientific knowledge at the time the application is submitted.

4.2.2 Potential effects on the microorganisms used for industrial food processing In certain cases, it may be necessary to carry out tests to determine whether residues cause difficulties affecting technological processes in industrial foodstuff processing.

##### ***4.3 Observations in humans***

Information shall be provided showing whether the constituents of the veterinary medicinal product are used as medicinal products in human therapy; if this is so, a report should be made on all the effects observed (including side-effects) in humans and on their cause, to the extent that they may be important for the assessment of the veterinary medicinal product, where appropriate in the light of trial results or bibliographical documents; where constituents of the veterinary medicinal products are themselves not used or are no longer used as medicinal products in human therapy, the reasons should be stated.

#### **5. Ecotoxicity**

5.1 The purpose of the study of the ecotoxicity of a veterinary medicinal product is to assess the potential harmful effects which the use of the product may cause to the environment and to identify any precautionary measures which may be necessary to reduce such risks.

5.2 An assessment of ecotoxicity shall be compulsory for any application for marketing authorization for a veterinary medicinal product

5.3 *This assessment shall normally be conducted in two phases.*

In the first phase, the investigator shall assess the potential extent of exposure to the environment of the product, its active ingredients or relevant metabolites, taking into account:

- the target species, and the proposed pattern of use (for example, mass-medication or individual animal medication);
- the method of administration, in particular the likely extent to which the product will enter directly into environmental systems;
- the possible excretion of the product, its active ingredients or relevant metabolites into the environment by treated animals; persistence in such excreta;
- the disposal of unused or waste product.

5.4 In a second phase, having regard to the extent of exposure of the product to the environment, and the available information about the physical/chemical, pharmacological and/or toxicological properties of the compound which has been obtained during the conduct of the other tests and trials required by this Administrative Instruction, the investigator shall then consider whether further specific investigation of the effects of the product on particular eco-systems is necessary.

5.5 As appropriate, further investigation may be required of:

- fate and behaviour in soil,
- fate and behaviour in water and air,
- effects on aquatic organisms,
- effects on other non-target organisms.

## **CHAPTER II**

### **PRESENTATION OF PARTICULARS AND DOCUMENTS**

As in any scientific work, the dossier of safety tests shall include the following:

a) an introduction defining the subject, accompanied by any useful bibliographical references;

b) the detailed identification of the substance under review, including:

- international non-proprietary name (INN),
- International Union of Pure and Applied Chemistry Name (IUPAC),
- Chemical Abstract Service (CAS) number,
- therapeutic and pharmacological classification,
- synonyms and abbreviations,
- structural formula,
- molecular formula,
- molecular weight,
- degree of impurity,
- qualitative and quantitative composition of impurities,
- description of physical properties,
- melting point,
- boiling point,
- vapour pressure,
- solubility in water and organic solvents expressed in g/l, with indication of temperature,
- density,
- spectra of refraction, rotation, etc.;

- c) a detailed experimental protocol giving the reasons for any omission of certain tests listed above, a description of the methods, apparatus and materials used, details of the species, breed or strain of animals, where they were obtained, their number and the conditions under which they were housed and fed, stating inter alia whether they were free from specific pathogens (SPF);
- d) all the results obtained, whether favourable or unfavourable. The original data should be described in sufficient detail to allow the results to be critically evaluated independently of their interpretation by the author. By way of explanation, the results may be accompanied by illustrations;
- e) a statistical analysis of the results, where such is called for by the test programme, and variance within the data;
- f) an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety of the substance, on its safety margin in the test animal and the target animal and its possible side-effects, on its fields of application, on its active dose levels and any possible incompatibilities;
- g) a detailed description and a thorough discussion of the results of the study of the safety of residues in food, and its relevance for the evaluation of potential risks presented by residues to humans. This discussion shall be followed by proposals to ensure that any danger to man is eliminated by applying internationally recognized assessment criteria, for example: no observed effect level in animals, proposals for a choice of safety factor and for acceptable daily intake (ADI);
- h) a thorough discussion of any risks for persons preparing the medicinal product or administering it to animals, followed by proposals for appropriate measures to reduce such risks;
- i) a thorough discussion of the risks which use of the veterinary medicinal product under the practical conditions proposed may represent for the environment followed by appropriate proposals to reduce such risks;
- j) all information necessary to acquaint the clinician as fully as possible with the utility of the proposed product. The discussion will be supplemented by suggestions as to side-effects and possible treatment for acute toxic reactions in animals to which the product is to be administered;
- k) a concluding expert report which provides a detailed critical analysis of the information referred to above in the light of the state of scientific knowledge at the time the application is submitted together with a detailed summary of all the results of the relevant safety tests and precise bibliographical references.

## **B. RESIDUE TESTING**

### **CHAPTER I**

#### **PERFORMANCE OF TESTS**

##### **1. Introduction**

For the purposes of this Directive, *residues* means all active ingredients or metabolites thereof which remain in meat or other foodstuffs produced from the animal to which the medicinal product in question has been administered.

The purpose of studying residues is to determine whether, and if so under what conditions and to what extent, residues persist in foodstuffs produced from treated animals and to ascertain the withdrawal periods to be adhered to in order to obviate any hazard to human health and/or difficulties in the industrial processing of foodstuffs.

Assessment of the hazard due to residues entails establishing whether residues are present in the animals treated under recommended conditions of use and investigating the effects of those residues.

In the case of veterinary medicinal products intended for use in food-producing animals, the residue documentation shall show:

1. to what extent, and how long, do residues of the veterinary medicinal product or its metabolites persist in the tissues of the treated animal or foodstuffs obtained therefrom;
2. that in order to prevent any risk to the health of the consumer of foodstuffs of treated animals, or difficulties in the industrial processing of foodstuffs, it is possible to establish realistic withdrawal periods which can be observed under practical farming conditions; 3. that practical analytical methods suitable for routine use are available to verify compliance with the withdrawal period.

## **2. Metabolism and residue kinetics**

### ***2.1 Pharmacokinetics (absorption, distribution, biotransformation, excretion)***

The purpose of pharmacokinetic studies with respect to residues of veterinary medicinal products is to evaluate the absorption, distribution, biotransformation and excretion of the product in the target species.

The final product, or a formulation which is bioequivalent, shall be administered to the target species at the maximum recommended dose.

Having regard to the method of administration, the extent of absorption of the medicinal product shall be fully described. If it is demonstrated that systemic absorption of products for topical application is negligible, further residue studies will not be required.

The distribution of the medicinal product in the target animal shall be described; the possibility of plasma protein binding, or passage into milk or eggs and of the accumulation of lipophilic compounds shall be considered.

The pathways for the excretion of the product from the target animal shall be described. The major metabolites shall be identified and characterized.

### ***2.2 Depletion of residues***

The purposes of these studies, which measure the rate at which residues deplete in the target animal after the last administration of the medicinal product, is to permit the determination of withdrawal periods. At varying times after the test animal has received the final dose of the medicinal product, the quantities of residues present shall be determined by appropriate physical, chemical or biological methods; the technical procedures and the reliability and sensitivity of the methods employed shall be specified.

## **3. Routine analytical method for the detection of residues**

Analytical procedures shall be proposed which can be carried out in the course of a routine examination and which have a level of sensitivity such as to enable violations of legally permitted maximum residue limits to be detected with certainty.

The analytical method proposed shall be described in detail. It shall be validated and shall be sufficiently rugged for use under normal conditions of routine monitoring for residues.

The following characteristics shall be described:

- specificity,
- accuracy, including sensitivity,

- precision,
- limit of detection,
- limit of quantitation,
- practicability and applicability under normal laboratory conditions,
- susceptibility to interference.

The suitability of the analytical method proposed shall be evaluated in the light of the state of scientific and technical knowledge at the time the application is submitted.

## **CHAPTER II**

### **PRESENTATION OF PARTICULARS AND DOCUMENTS**

As in any scientific work, the dossier of residue tests shall include the following:

- a) an introduction defining the subject, accompanied by any useful bibliographical references;
- b) a detailed identification of the product, including:
  - composition,
  - purity,
  - batch identification,
  - relationship to the final product,
  - specific activity and radio-purity of labelled substances,
  - position of labelled atoms in the molecule;
- c) a detailed experimental protocol giving the reasons for any omission of certain tests listed above, a description of the methods, apparatus and materials used, details of the species, breed or strain of animals, where they were obtained, their number and the conditions under which they were housed and fed;
- d) all the results obtained, whether favourable or unfavourable. The original data should be described in sufficient detail to allow the results to be critically evaluated independently of their interpretation by the author. The results may be accompanied by illustrations;
- e) a statistical analysis of the results, where such is called for by the test programme, and variance within the data;
- f) an objective discussion of the results obtained, followed by proposals for maximum residue limits for the active substances contained in the product, specifying the marker residue and target tissues concerned, and proposals concerning the withdrawal periods necessary to ensure that no residues which might constitute a hazard for consumers are present in foodstuffs obtained from treated animals;
- g) a concluding expert report which provides a detailed critical analysis of the information referred to above in the light of the state of scientific knowledge at the time the application is submitted together with a detailed summary of the results of the residue tests and precise bibliographical references.



### ***PART 3***

#### ***PRE-CLINICAL AND CLINICAL TESTING***

#### **CHAPTER I**

#### **PRE-CLINICAL REQUIREMENTS**

Pre-clinical studies are required to establish the pharmacological activity and the tolerance of the product.

#### **A. Pharmacology**

##### ***A.1 Pharmacodynamics***

The study of pharmacodynamics shall follow two distinct lines of approach:

First, the mechanism of action and the pharmacological effects on which the recommended application in practice is based shall be adequately described. The results shall be expressed in quantitative terms (using, for example, dose-effect curves, time-effect curves, etc.) and, wherever possible, in comparison with a substance the activity of which is well known. Where a higher efficacy is being claimed for an active ingredient, the difference shall be demonstrated and shown to be statistically significant.

Secondly, the investigator shall give an overall pharmacological assessment of the active ingredient, with special reference to the possibility of side-effects. In general, the main functions shall be investigated.

The investigator shall identify the effect of the route of administration, formulation, etc, on the pharmacological activity of the active ingredient.

The investigations shall be intensified where the recommended dose approaches that liable to produce effects.

The experimental techniques, unless they are standard procedures, shall be described in such detail as to allow them to be reproduced, and the investigator shall establish their validity. The experimental results shall be set out clearly and, for certain types of tests, their statistical significance quoted.

Unless good reasons are given to the contrary, any quantitative modification of responses resulting from repeated administration of the substance shall also be investigated.

Medicinal combinations may be prompted either on pharmacological grounds or by clinical indications. In the first case, the pharmacodynamic and/or pharmacokinetic studies shall demonstrate those interactions which might make the combination itself of value in clinical use.

In the second case, where scientific justification for the medicinal combination is sought through clinical experimentation, the investigation shall determine whether the effects expected from the combination can be demonstrated in animals and, at least, the importance of any side-effects shall be checked. If a combination includes a novel active substance, the latter shall have been previously studied in depth.

##### ***A.2 Pharmacokinetics***

Basic pharmacokinetic information concerning a new active substance is generally useful in the clinical context.

Pharmacokinetic objectives can be divided into two main areas:

i) descriptive pharmacokinetics leading to the evaluation of basic parameters such as body clearance, volume(s) of distribution, mean residence time, etc;

ii) use of these parameters to investigate the relationships between dosage regimen, plasma and tissue concentration and pharmacologic, therapeutic or toxic effects.

In target species, pharmacokinetic studies are, as a rule, necessary in order to employ drugs with the greatest possible efficacy and safety. Such studies are especially useful to assist the clinician in establishing dosage regimens (route and site of administration, dose, dosing interval, number of administrations, etc.) and to adopt dosage regimens according to certain population variables (e.g. age, disease). Such studies can be more efficient in number of animals and generally provide more information than classical dose titration studies.

In the case of new combinations of known substances which have been investigated in accordance with the provisions of this Directive, pharmacokinetic studies of the fixed combination are not required if it can be justified that the administration of the active ingredients as a fixed combination does not change their pharmacokinetic properties.

#### A.2.1 Bioavailability/bioequivalence

Appropriate bioavailability studies shall be undertaken to establish bioequivalence:

- when comparing a reformulated product with the existing one,
- when comparing a new method or route of administration with an established one,

#### **B. Tolerance in the target species of animal**

The purpose of this study, which shall be carried out with all animal species for which the medicinal product is intended, is to carry out in all such animal species local and general tolerance trials designed to establish a tolerated dosage wide enough to allow an adequate safety margin and the clinical symptoms of intolerance using the recommended route or routes, in so far as this may be achieved by increasing the therapeutic dose and/or the duration of treatment. The report on the trials shall contain as many details as possible of the expected pharmacological effects and the adverse side-effects; the latter shall be assessed with due regard to the fact that the animals used may be of very high value.

The medicinal product shall be administered at least via the recommended route of administration.

#### **C. Resistance**

Data on the emergence of resistant organisms are necessary in the case of medicinal products used for the prevention or treatment of infectious diseases or parasitic infestations in animals.

## **CHAPTER II**

### **Clinical Requirements**

#### **1. General principles**

The purposes of clinical trials are to demonstrate or substantiate the effect of the veterinary medicinal product after administration of the recommended dosage, to specify its indications and contra-indications according to species, age, breed and sex, its directions for use, any side-effects which it may have and its safety and tolerance under normal conditions of use.

Unless justified, clinical trials shall be carried out with control animals (controlled clinical trials). The effect obtained should be compared with a placebo or with absence of treatment and/or with the effect of an authorized medicinal product known to be of therapeutic value. All the results obtained, whether positive or negative, shall be reported.

The methods used to make the diagnosis shall be specified. The results shall be set out by making use of quantitative or conventional clinical criteria. Adequate statistical methods shall be used and justified.

In the case of a veterinary medicinal product intended primarily for use as a performance enhancer, particular attention shall be given to:

- the yield of animal produce,
- the quality of animal produce (organoleptic, nutritional, hygienic and technological qualities),
- nutritional efficiency and growth of animal,
- the general status of health of the animal.

Experimental data shall be confirmed by data obtained under practical field conditions.

Where, in respect of particular therapeutic indications, the applicant can show that he is unable to provide comprehensive data on therapeutic effect because:

- a) the indications for which the medicinal product in question is intended are encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence;
- b) in the present state of scientific knowledge, comprehensive information cannot be provided; the marketing authorization may only be granted subject to the following conditions:
  - a) the medicinal product in question is to be supplied on veterinary prescription only and may, in certain cases, be administered only under strict veterinary supervision;
  - b) the package insert and any other information must draw the attention of the veterinary practitioner to the fact that, in certain specified respects, the particulars available concerning the medicinal product in question are as yet incomplete.

## **2. Performance of trials**

All veterinary clinical trials shall be conducted in accordance with a fully considered detailed trial protocol which shall be recorded in writing prior to commencement of the trial. The welfare of the trial animals shall be subject to veterinary supervision and shall be taken fully into consideration during the elaboration of any trial protocol and throughout the conduct of the trial.

Pre-established systematic written procedures for the organization, conduct, data collection, documentation and verification of clinical trials shall be required. Before the commencement of any trial, the informed consent of the owner of the animals to be used in the trial shall be obtained and documented. In particular, the animal owner shall be informed in writing of the consequences of participation in the trial for the subsequent disposal of treated animals or for the taking of foodstuffs from treated animals. A copy of this notification countersigned and dated by the animal owner, shall be included in the trial documentation. In all cases, the words ‘for veterinary clinical trial use only’ shall appear prominently and indelibly upon the labelling.

## **CHAPTER III**

### **Particulars and Documents**

As in any scientific work, the dossier on efficacy shall include an introduction defining the subject accompanied by any useful bibliographical documentation.

All pre-clinical and clinical documentation must be sufficiently detailed to enable an objective judgement to be made. All studies and trials must be reported, whether favourable or unfavourable to the applicant.

### **1. Records of pre-clinical observations**

Wherever possible, particulars shall be given of the results of:

- a) tests demonstrating pharmacological actions;
- b) tests demonstrating the pharmacological mechanisms underlying the therapeutic effect;
- c) tests demonstrating the main pharmacokinetic processes.

Should unexpected results occur during the course of the tests, these should be detailed. Additionally the following particulars shall be provided in all pre-clinical studies:

- a) a summary;
- b) a detailed experimental protocol giving a description of the methods, apparatus and materials used, details such as species, age, weight, sex, number, breed or strain of animals, identification of animals, dose, route and schedule of administration;
- c) a statistical analysis of the results where relevant;
- d) an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety and efficacy of the product.

Total or partial omission of these data must be explained.

### **2.1 Records of clinical observations**

All the particulars shall be supplied by each of the investigators on individual record-sheets in the case of individual treatment and collective record-sheets in the case of collective treatment.

The particulars supplied shall take the following form:

- a) name, address, function and qualifications of investigator in charge;
- b) place and date of treatment; name and address of owner of the animals;
- c) details of the trial protocol giving a description of the methods used, including methods of randomization and blinding, details such as the route of administration, schedule of administration, the dose, identification of trial animals, species, breeds or strains, age, weight, sex, physiological status;
- d) method of rearing and feeding, stating the composition of the feed and the nature and quantity of any additives contained in the feed;
- e) case history (as full as possible), occurrence and course of any inter-current diseases;
- f) diagnosis and means used to make it;
- g) symptoms and severity of the disease, if possible according to conventional criteria;
- h) the precise identification of the clinical trial formulation used in the trial;
- i) dosage of the medicinal product, method, route and frequency of administration and precautions, if any, taken during administration (duration of injection, etc.);
- j) duration of treatment and period of subsequent observation;

- k) all details concerning medicinal products (other than that under study) which have been administered during the period of examination, either prior to or concurrently with the test product and, in the latter case, details of the interactions observed;
- l) all results of the clinical trials (including unfavourable or negative results) with a full statement of the clinical observations and the results of the objective tests of activity (laboratory analyses, physiological tests), required to evaluate the application; the techniques used must be specified, and the significance of any variations in the results explained (for example, variance in method, variance between individuals or the effects of the medication); demonstration of the pharmacodynamic effect in animals shall not in itself suffice to justify conclusions concerning any therapeutic effect;
- m) all particulars of any unintended effects, whether harmful or not, and of any measures taken in consequence; the cause-and-effect relationship shall be investigated if possible;
- n) effect of animals' performance (for example: egg-laying, milk production and reproductive function);
- o) effects on the quality of foodstuffs obtained from treated animals, particularly in the case of medicinal products intended for use as performance enhancers;
- p) a conclusion on each individual case or, where collective treatment is concerned, on each collective case.

Omission of one or more items a) to p) shall be justified. The person responsible for placing the veterinary medicinal product on the market shall make all necessary arrangements to ensure that the original documents, which formed the basis of the data supplied, are kept for at least five years after the product is no longer authorized.

### ***2.2 Summary and conclusions of clinical observations***

In respect of each clinical trial, the clinical observations shall be summarized in a synopsis of the trials and the results thereof, indicating in particular:

- a) the number of controls, the number of animals treated either individually or collectively, with a breakdown according to species, breed or strain, age and sex;
  - b) the number of animals withdrawn prematurely from the trials and the reasons for such withdrawal;
  - c) in the case of control animals, whether they have:
    - received no treatment;
    - received a placebo,
    - received another authorized medicinal product of known effect,
    - received the active ingredient under investigation in a different formulation or by a different route;
- the frequency of observed side-effect;
- e) observations as to the effect on performance (for example, egg-laying, milk production, reproductive function and food quality);
  - f) details concerning test animals which may be at increased risk owing to their age, their mode of rearing or feeding, or the purpose for which they are intended, or animals the physiological or pathological condition of which requires special consideration;

g) a statistical evaluation of the results, when this is called for by the test programme.

Finally, the investigator shall draw general conclusions from the experimental evidence, expressing his opinion on the harmlessness of the medicinal product under the proposed conditions of use, its therapeutic effect and any useful information relating to indications and contra-indications, dosage and average duration of treatment and where appropriate, any interactions observed with other medicinal products or feed additives as well as any special precautions to be taken during treatment and the clinical symptoms of overdosage.

In the case of fixed combination products, the investigator shall also draw conclusions concerning the safety and the efficacy of the product when compared with the separate administration of the active ingredients involved.

### **3. Concluding expert report**

The concluding expert report shall provide a detailed critical analysis of all the pre-clinical and clinical documentation in the light of the state of scientific knowledge at the time the application is submitted together with a detailed summary of the results of the tests and trials submitted and precise bibliographic references.

#### ***Requirements for Immunological Veterinary Medicinal Products***

Without prejudice to the specific requirements laid down by Community legislation for the control and eradication of animal disease, the following requirements shall apply to immunological veterinary medicinal products.

#### ***PART 4***

##### ***Summary of the Dossier***

#### **A. ADMINISTRATIVE DATA**

The immunological veterinary medicinal product which is the subject of the application shall be identified by name and by name of the active ingredients, together with the strength and pharmaceutical form, the method and route of administration, and a description of the final sales presentation of the product.

The name and address of the applicant shall be given, together with the name and address of the manufacturer and the sites involved in the different stages of manufacture (including the manufacturer of the finished product and the manufacturer(s) of the active ingredient(s)) and where relevant the name and address of the importer.

The applicant shall identify the number and titles of volumes of documentation submitted in support of the application and indicate what samples, if any, are also provided.

Annexed to the administrative data shall be copies of a document showing that the manufacturer is authorized to produce immunological veterinary medicinal products, as defined in Article 24 of directive 81/851/EEC (with a brief description of the production site). Moreover, the list of organisms handled at the production site shall be given.

The applicant shall submit a list of countries in which authorization has been granted,.

#### **B. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

The applicant shall propose a summary of the product characteristics, In addition the applicant shall provide one or more specimens or mock-ups of the sales presentation of the immunological veterinary medicinal product, together with a package insert, where one is required.

### **C. EXPERT REPORTS**

In accordance with Article 7 of Directive 81/851/EEC, expert reports must be provided on all aspects of the documentation.

Each expert report shall consist of a critical evaluation of the various tests and/or trials, which have been carried out in accordance with this Directive, and bring out all the data relevant for evaluation. The expert shall give his opinion as to whether sufficient guarantees have been provided as to the quality, safety and efficacy of the product concerned.

A factual summary is not sufficient.

All important data shall be summarised in an appendix to the expert report, whenever possible in tabular or graphic form. The expert report and the summaries shall contain precise cross references to the information contained in the main documentation.

Each expert report shall be prepared by a suitably qualified and experienced person. It shall be signed and dated by the expert, and attached to the report shall be brief information about the educational background, training and occupational experience of the expert. The professional relationship of the expert to the applicant shall be declared.

### **PART 5**

#### ***ANALYTICAL (PHYSICO-CHEMICAL, BIOLOGICAL OR MICROBIOLOGICAL) TESTS OF IMMUNOLOGICAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS***

All test procedures used shall correspond to the state of scientific progress at the time and shall be validated procedures; results of the validation studies shall be provided.

All the test procedure(s) shall be described in sufficiently precise detail so as to be reproducible in control tests, carried out at the request of the competent authority; any special apparatus and equipment which may be used shall be described in adequate detail, possibly accompanied by a diagram. The formulae of the laboratory reagents shall be supplemented, if necessary, by the method of preparation. In the case of test procedures included in the *European Pharmacopoeia* or the pharmacopoeia of a Member State, this description may be replaced by a detailed reference to the pharmacopoeia in question.

#### **A. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE PARTICULARS OF THE CONSTITUENTS**

The particulars and documents which must accompany applications for marketing authorization shall be submitted in accordance with the following requirements.

##### **1. Qualitative particulars**

*Qualitative particulars* of all the constituents of the immunological veterinary medicinal product shall mean the designation or description of:

- the active ingredient(s),
- the constituents of the adjuvants,
- the constituent(s) of the excipients, whatever their nature or the quantity used, including preservatives, stabilizers, emulsifiers, colouring matter, flavouring, aromatic substances, markers, etc.,
- the constituents of the pharmaceutical form administered to animals.

These particulars shall be supplemented by any relevant data concerning the container and, where appropriate, its manner of closure, together with details of devices with which the immunological veterinary medicinal product will be used or administered and which will be delivered with the product.

in respect of substances which appear in the *European Pharmacopoeia* or, failing this, in the national pharmacopoeia of one of the Member States, the main title of the monograph in question, which will be obligatory for all such substances, with reference to the pharmacopoeia concerned;

In respect of other substances, the international non-proprietary name recommended by the World Health Organization, which may be accompanied by another non-proprietary name or, failing these, the exact scientific designation; substances not having an international non-proprietary name or an exact scientific designation shall be described by a statement of how and from what they were prepared, supplemented, where appropriate, by any other relevant details;

## **2. Quantitative particulars**

In order to give the 'quantitative particulars' of the active ingredients of an immunological veterinary medicinal product, it is necessary to specify whenever possible the number of organisms, the specific protein content, the mass, the number of International Units (IU) or units of biological activity, either per dosage-unit or volume, and with regard to the adjuvant and to the constituents of the excipients, the mass or the volume of each of them, with due allowance for the details provided in section B below.

## **3 Development pharmaceuticals**

An explanation shall be provided with regard to the composition, constituents and containers, supported by scientific data on development pharmaceuticals. The overage, with justification thereof, shall be stated. The efficacy of any preservative system shall be demonstrated.

## **B. DESCRIPTION OF METHOD OF PREPARATION OF THE FINISHED PRODUCT**

The description of the method of preparation accompanying the application for marketing authorization pursuant to point 4 of Article 5, third paragraph, of Directive 81/851/EEC, shall be drafted in such a way as to give an adequate description of the nature of the operations employed. For this purpose the description shall include at least: — the various stages of manufacture (including purification procedures) so that an assessment can be made of the reproducibility of the manufacturing procedure and of the risks of adverse effects on the finished products, such as microbiological contamination,

— in the case of continuous manufacture, full details concerning precautions taken to ensure the homogeneity and consistency of each batch of the finished product,

— mention of substances which cannot be recovered in the course of manufacture,

— the details of the blending, with the quantitative particulars of all the substances used,

— a statement of the stage of manufacture at which sampling is carried out for in-process control tests.

## **C. PRODUCTION AND CONTROL OF STARTING MATERIALS**

For the purposes of this paragraph *starting materials* means all components used in the production of the immunological veterinary medicinal product. Culture media used for the production of the active ingredient are considered as one single starting material.



In the case of:

— an active ingredient described in the *European Pharmacopoeia* or in the pharmacopoeia of a Member State when prepared by a method liable to leave impurities not mentioned in the pharmacopoeial monograph and for which the monograph is inappropriate adequately to control its quality, which is manufactured by a person different from the applicant, the latter may arrange for the detailed description of the manufacturing method, quality control during manufacture and process validation to be supplied directly to the competent authorities by the manufacturer of the active ingredient. In this case, the manufacturer shall however provide the applicant with all the data which may be necessary for the latter to take responsibility for the medicinal product. The manufacturer shall confirm in writing to the applicant that he shall ensure batch-to-batch consistency and not modify the manufacturing process or specifications without informing the applicant. Documents and particulars supporting the application for such a change shall be supplied to the competent authorities.

### **1. Starting materials listed in pharmacopoeias**

The monographs of the *European Pharmacopoeia* shall be applicable to all substances appearing in it.

In respect of other substances, each Member State may require observance of its own national pharmacopoeia with regard to products manufactured in its territory.

The competent authorities shall inform the responsible authorities of the pharmacopoeia in question. The person responsible for placing the product on the market shall provide the authorities of that pharmacopoeia with the details of the alleged inadequacy and the additional specifications applied.

In cases where the starting material is not described in the European Pharmacopoeia, compliance with the third-country pharmacopoeia monograph may be accepted. In such cases the applicant shall attach the copy of the monograph and, where appropriate, accompanied by the validity of the test procedures which are available in the monograph and, where appropriate, also in translation. For the active ingredients will be presented the demonstration of the appropriate monograph's ability to control their quality

### **2. Starting materials not in a pharmacopoeia**

#### ***2.1 Starting materials of biological origin***

The description shall be given in the form of a monograph.

Whenever possible, vaccine production shall be based on a seed lot system and on established cell banks. For the production of immunological veterinary medicinal products consisting of serums, the origin, general health and immunological status of the producing animals shall be indicated; defined pools of source materials shall be used.

The origin and history of starting materials shall be described and documented. For genetically engineered starting materials this information shall include details such as the description of the starting cells or strains, the construction of the expression vector (name, origin, function of the replicon, promoter enhancer and other regulator elements), control of the sequence of DNA or RNA effectively inserted, oligonucleotidic sequences of plasmid vector in cells, plasmid used for cotransfection, added or deleted genes, biological properties of the final construct and the genes expressed, copy number and genetic stability.

Seed materials, including cell banks and raw serum for anti-serum production shall be tested for identity and adventitious agents.

Information shall be provided on all substances of biological origin used at any stage in the manufacturing procedure. The information shall include:

- details of the source of the materials,
- details of any processing, purification and inactivation applied, with data on the validation of these process and in-process controls,
- details of any tests for contamination carried out on each batch of the substance.

If the presence of adventitious agents is detected or suspected, the corresponding material shall be discarded or used in very exceptional circumstances only when further processing of the product ensures their elimination and/or inactivation; elimination and/or inactivation of such adventitious agents shall be demonstrated.

When cell banks are used, the cell characteristics shall be shown to have remained unchanged up to the highest passage level used for the production.

For live attenuated vaccines, proof of the stability of the attenuation characteristics of the seed has to be given.

When required, samples of the biological starting material or reagents used in the testing procedures shall be provided to enable the competent authority to arrange for check tests to be carried out.

### **2.2 Starting materials of non-biological origin**

The description shall be given in the form of a monograph under the following headings:

- The name of the starting material meeting the requirements of point 2 of paragraph A shall be supplemented by any trade or scientific synonyms,
- The description of the starting material, set down in a form similar to that used in a descriptive item in the *European Pharmacopoeia*,
- The function of the starting material,
- Methods of identification,
- Purity shall be described in relation to the sum total of predicable impurities, especially those which may have a harmful effect and, if necessary, those which, having regard to the combination of substances to which the application refers, may adversely affect the stability of the medicinal product or distort analytical results. A brief description shall be provided of the tests undertaken to establish the purity of each batch of the starting material,
- any special precautions which may be necessary during storage of the starting material and, if necessary, its storage life shall be given.

### **D. CONTROL TESTS DURING PRODUCTION**

1. The particulars and documents accompanying an application for marketing authorization, pursuant to points 9 and 10 of Article 5, third paragraph, of directive 81/851/EEC, shall include particulars relating to the control tests which are carried out on intermediate products with a view to verifying the consistency of the production process and the final product.
2. For inactivated or detoxified vaccines, inactivation or detoxification shall be tested during each production run immediately after the inactivation or detoxification process.

## **E. CONTROL TESTS ON THE FINISHED PRODUCT**

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization pursuant to points 9 and 10 of Article 5, third paragraph, of directive 81/851/EEC, shall include particulars relating to control tests on the finished product. Where appropriate monographs exist, if test procedures and limits other than those mentioned in the monographs of the *European Pharmacopoeia*, or failing this, in the national pharmacopoeia if tested in accordance with those monographs, meet the quality requirements of that pharmacopoeia for the pharmaceutical form concerned. The application for marketing authorization shall list those tests which are carried out on representative samples of each batch of finished product. The frequency of the tests which are not carried out on each batch shall be stated. Release limits shall be indicated.

### **1. General characteristics of the finished product**

Certain tests of the general characteristics of a product shall be included among the tests on the finished product, even if they have been carried out in the course of the manufacturing process. These tests shall, wherever applicable, relate to the control of average masses and maximum deviations, to mechanical, physical, chemical or microbiological tests, physical characteristics such as density, pH, refractive index, etc. For each of these characteristics, specifications, with appropriate confidence limits, shall be established by the applicant in each particular case.

### **2. Identification and assay of active ingredient(s)**

For all tests, the description of the techniques for analyzing the finished product shall be set out in sufficiently precise detail, so that they can be reproduced readily.

The assay of biological activity of the active ingredient(s) shall be carried out either in a representative sample from the production batch or in a number of dosage-units analysed individually.

Where necessary, a specific test for identification shall also be carried out. In certain exceptional cases where assay of active ingredients which are very numerous or present in very low amounts would necessitate an intricate investigation difficult to carry out in respect of each production batch, the assay of one or more active ingredients in the finished product may be omitted, on the express condition that such assays are made at intermediate stages as late as possible in the production process. This relaxation may not be extended to the characterization of the substances concerned. This simplified technique shall be supplemented by a method of quantitative evaluation, enabling the competent authority to verify that the immunological veterinary medicinal product is in accordance with its formula after it has been placed on the market.

### **3. Identification and assay of adjuvants**

In so far as testing procedures are available, the quantity and nature of the adjuvant and its constituents shall be verified on the finished product.

### **4. Identification and assay of excipient constituents**

In so far as is necessary, the excipient(s) shall be subject at least to identification tests.

An upper and lower limit test shall be obligatory in respect of preserving agents; an upper limit test for any other excipient constituent liable to give rise to an adverse reaction shall be obligatory.

### **5. Safety tests**

Apart from the results of tests submitted in accordance with Part 7 of this Annex, particulars of safety tests shall be submitted. These tests shall preferably be overdosage studies carried out in at least one of the most sensitive target species and by at least the recommended route of administration posing the greatest risk.

#### **6. Sterility and purity test**

Appropriate tests to demonstrate the absence of contamination by adventitious agents or other substances shall be carried out according to the nature of the immunological veterinary medicinal product, the method and the conditions of preparation.

#### **7. Inactivation**

Where applicable, a test to verify inactivation shall be carried out on the product in the final container.

#### **8. Residual humidity**

Each batch of lyophilized product shall be tested for residual humidity.

#### **9. Batch-to-batch consistency**

In order to ensure that efficacy of the product is reproducible from batch to batch and to demonstrate conformity with specifications, potency tests based upon *in vitro* or *in vivo* methods, including appropriate reference materials whenever available, shall be carried out on each final bulk or each batch of finished product, with appropriate confidence limits; in exceptional circumstances, potency testing may be carried out at an intermediate stage, as late as possible in the production process.

### **F. STABILITY TESTS**

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization shall be submitted in accordance with the following requirements.

A description shall be given of the tests undertaken to support the shelf life proposed by the applicant. These tests shall always be real-time studies; they shall be carried out on a sufficient number of batches produced according to the described production process and on products stored in the final container(s); these tests include biological and physico-chemical stability tests.

The conclusions shall contain the results of analyses, justifying the proposed shelf-life under all proposed storage conditions.

In the case of products administered in the feed, information shall also be given as necessary on the shelf-life of the product, at the different stages of mixing, when mixed in accordance with the recommended instructions.

Where a finished product requires reconstitution prior to administration, details of the proposed shelf-life are required for the product reconstituted as recommended. Data in support of the proposed shelf-life for the reconstituted product shall be submitted.

### **PART 7**

#### **SAFETY TESTING**

##### **A. INTRODUCTION**

1. The safety tests shall show the potential risks from the immunological veterinary medicinal product which may occur under the proposed conditions of use in animals: these shall be evaluated in relation to the potential benefits of the product.

Where immunological veterinary medicinal products consist of live organisms, especially those which could be shed by vaccinated animals, the potential risk to unvaccinated animals of the same or of any other potentially exposed species shall be evaluated.

## **B. GENERAL REQUIREMENTS**

1. The safety tests shall be carried out in the target species.
2. The dose to be used shall be that quantity of the product to be recommended for use and containing the maximum titre or potency for which the application is submitted.
3. The sample used for safety testing shall be taken from a batch or batches produced according to the manufacturing process described in the application for marketing authorization.

## **C. LABORATORY TESTS**

### **1. Safety of the administration of one dose**

The immunological veterinary medicinal product shall be administered at the recommended dose and by each recommended route of administration to animals of each species and category in which it is intended for use, including animals of the minimum age of administration. The animals shall be observed and examined for signs of systemic and local reactions. Where appropriate, these studies shall include detailed post-mortem macroscopic and microscopic examinations of the injection site. Other objective criteria shall be recorded, such as rectal temperature and performance measurements.

The animals shall be observed and examined until reactions may no longer be expected, but in all cases, the observation and examination period shall be at least 14 days after administration.

### **2. Safety of one administration of an overdose**

An overdose of the immunological veterinary medicinal product shall be administered by each recommended route of administration to animals of the most sensitive categories of the target species. The animals shall be observed and examined for signs of systemic and local reactions.

Other objective criteria shall be recorded, such as rectal temperature and performance measurements. The animals shall be observed and examined for at least 14 days after administration.

### **3. Safety of the repeated administration of one dose**

Repeated administration of one dose may be required to reveal any adverse effects induced by such administration.

These tests shall be carried out on the most sensitive categories of the target species, using the recommended route of administration.

The animals shall be observed and examined for at least 14 days after the last administration for signs of systemic and local reactions. Other objective criteria shall be recorded, such as rectal temperature and performance measurements.

### **4. Examination of reproductive performance**

Examination of reproductive performance shall be considered when data suggest that the starting material from which the product is derived may be a potential risk factor. Reproductive performance of males and non-pregnant and pregnant females shall be investigated with the recommended dose and by each of the recommended routes of administration. In addition, harmful effects on the progeny, as well as teratogenic and abortifacient effects, shall be investigated.

These studies may form part of the safety studies described in paragraph 1 above.

## **5. Examination of immunological functions**

Where the immunological veterinary medicinal product might adversely affect the immune response of the vaccinated animal or of its progeny, suitable tests on the immunological functions shall be carried out.

## **6. Special requirements for live vaccines:**

### ***6.1 Spread of the vaccine strain***

Spread of the vaccine strain from vaccinated to unvaccinated target animals shall be investigated, using the recommended route of administration most likely to result in spread.

Moreover, it may be necessary to investigate spread to non target species which could be highly susceptible to a live vaccine strain.

### ***6.2 Dissemination in the vaccinated animal***

Faeces, urine, milk, eggs, oral, nasal and other secretions shall be tested for the presence of the organism. Moreover, studies may be required of the dissemination of the vaccine strain in the body, with particular attention being paid to the predilection sites for replication of the organism. In the case of live vaccines for well established zoonotic diseases for food producing animals, these studies must be undertaken.

### ***6.3 Reversion to virulence of attenuated vaccines***

Reversion to virulence shall be investigated with material from the passage level which is least attenuated between the master seed and the final product. The initial vaccination shall be carried out using the recommended route of administration most likely to lead to reversion to virulence. At least five serial passages through animals of the target species shall be undertaken. Where this is not technically possible due to failure of the organism to replicate adequately, as many passages as possible shall be carried out in the target species. If necessary, *in vitro* propagation of the organism may be carried out between passages *in vivo*. The passages shall be undertaken by the route of administration most likely to lead to reversion to virulence.

### ***6.4 Biological properties of the vaccine strain***

Other tests may be necessary to determine as precisely as possible the intrinsic biological properties of the vaccine strain (e.g. neurotropism).

### ***6.5 Recombination or genomic reassortment of strains***

The probability of recombination or genomic reassortment with field or other strains shall be discussed.

## **7. Study of residues**

For immunological veterinary medicinal products, it will normally not be necessary to undertake a study of residues. However, where adjuvants and/or preservatives are used in the manufacture of immunological veterinary medicinal products, consideration shall be given to the possibility of any residue remaining in the foodstuffs. If necessary, the effects of such residues shall be investigated. Moreover, in the case of live vaccines for zoonotic diseases, the determination of residues at the injection site may be required in addition to the studies described in paragraph 6.2 above. A proposal for a withdrawal period shall be made and its adequacy shall be discussed in relation to any residue studies which have been undertaken.

## **8. Interactions**

Any known interactions with other products shall be indicated.

#### **D. FIELD STUDIES**

Unless justified, results from laboratory studies shall be supplemented with supportive data from field studies.

#### **E. ECOTOXICITY**

The purpose of the study of the ecotoxicity of an immunological veterinary medicinal product is to assess the potential harmful effects which the use of the product may cause to the environment and to identify any precautionary measures which may be necessary to reduce such risks.

An assessment of ecotoxicity shall be compulsory for any application for marketing authorization for an immunological veterinary medicinal product other than applications submitted in accordance with point 10 of Article 5, third paragraph, of Directive 81/851/EEC.

This assessment shall normally be conducted in two phases.

The first phase of the assessment shall always be carried out: the investigator shall assess the potential extent of exposure of the environment to the product, its active ingredients, or relevant metabolites, taking into account:

- the target species and the proposed pattern of use (for example, mass medication or individual animal medication);
- the method of administration, in particular the likely extent to which the product will enter directly into environmental system;
- the possible excretion of the product, its active ingredients or relevant metabolites into the environment by treated animals, persistence in such excreta;
- the disposal of unused or waste product.

Where the conclusions of the first phase indicate potential exposure of the environment to the product, the applicant shall proceed to the second phase and evaluate the potential ecotoxicity of the product. For this purpose, he shall consider the extent and duration of exposure of the environment to the product, and the information about the physical/chemical, pharmacological and/or toxicological properties of the compound obtained during the conduct of the other tests and trials required by this Directive. Where necessary further investigations on the impact of the product (soil, water, air, aquatic systems, non-target organisms) shall be carried out.

### ***PART 8***

#### ***EFFICACY TRIALS***

##### **A. INTRODUCTION**

1. The purpose of the trials described in this Part is to demonstrate or to confirm the efficacy of the immunological veterinary medicinal product. All claims made by the applicant with regard to the properties, effects and use of the product shall be fully supported by results of specific trials contained in the application for marketing authorization.

2.. All veterinary clinical trials shall be conducted in accordance with a fully considered detailed trial protocol which shall be recorded in writing prior to commencement of the trial. The welfare of the trial animals shall be subject to veterinary supervision and shall be taken fully into consideration during the elaboration of any trial protocol and throughout the conduct of the trial.

Pre-established systematic written procedures for the organization, conduct, data collection, documentation and verification of clinical trials shall be required.

3.. Before the commencement of any trial, the informed consent of the owner of the animals to be used in the trial shall be obtained and documented. In particular, the animal owner shall be informed in writing of the consequences of participation in the trial for the subsequent disposal of treated animals or for the taking of foodstuffs from treated animals. A copy of this notification, countersigned and dated by the animal owner, shall be included in the trial documentation.

#### **B. GENERAL REQUIREMENTS**

1. The choice of vaccine strains shall be justified on the basis of epizootological data.

2. Efficacy trials carried out in the laboratory shall be controlled trials, including untreated control animals.

In general, these trials shall be supported by trials carried out in field conditions, including untreated control animals.

All trials shall be described in sufficiently precise details so as to be reproducible in control trials, carried out at the request of the competent authorities. The investigator shall demonstrate the validity of all the techniques involved. All results shall be presented as precisely as possible.

All results obtained, whether favourable or unfavourable, shall be reported.

3. The efficacy of an immunological veterinary medicinal product shall be demonstrated for each category of each target species recommended for vaccination, by each recommended route of administration and using the proposed schedule of administration. The influence of passively acquired and maternally derived antibodies on the efficacy of a vaccine shall be adequately evaluated. Any claims regarding onset and duration of protection shall be supported by data from trials.

4. The efficacy of each of the components of multivalent and combined immunological veterinary medicinal products shall be demonstrated. If the product is recommended for administration in combination with or at the same time as another veterinary medicinal product, they shall be shown to be compatible.

5. Whenever a product forms part of a vaccination scheme recommended by the applicant the priming or booster effect or the contribution of the product to the efficacy of the scheme as a whole shall be demonstrated.

6. The dose to be used shall be that quantity of the product to be recommended for use and containing the minimum titre or potency for which the application is submitted.

7. The samples used for efficacy trials shall be taken from a batch or batches produced according to the manufacturing process described in the application for marketing authorization.

8. For diagnostic immunological veterinary medicinal products administered to animals, the applicant shall indicate how reactions to the product are to be interpreted.

#### **C. LABORATORY TRIALS**

1. In principle, demonstration of efficacy shall be undertaken under well controlled laboratory conditions by challenge after administration of the immunological veterinary medicinal product to the target animal under the recommended conditions of use. In so far as possible, the conditions under which the challenge is carried out shall mimic the natural conditions for infection, for example with regard to the amount of challenge organism and the route of administration of the challenge.



2. If possible, the immune mechanism (cell-mediated/humoral, local/general classes of immunoglobulin) which is initiated after the administration of the immunological veterinary medicinal product to target animals by the recommended route of administration shall be specified and documented.

#### **D. FIELD TRIALS**

1. Unless justified, results from laboratory trials shall be supplemented with data from field trials.
2. Where laboratory trials cannot be supportive of efficacy, the performance of field trials alone may be acceptable.

#### ***PART 9***

#### ***PARTICULARS AND DOCUMENTS CONCERNING SAFETY TESTING AND EFFICACY TRIALS OF IMMUNOLOGICAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS***

##### **A. INTRODUCTION**

As in any scientific work, the dossier of safety and efficacy studies shall include an introduction defining the subject and indicating the tests which have been carried out in compliance with Parts 7 and 8, as well as a summary, with references to the published literature. Omission of any tests or trials listed in Parts 7 and 8 shall be indicated and discussed.

##### **B. LABORATORY STUDIES**

The following shall be provided for all studies:

1. a summary;
2. the name of the body having carried out the studies;
3. a detailed experimental protocol giving a description of the methods, apparatus and materials used, details such as species, breed or strain of animals, categories of animals, where they were obtained, their identification and number, the conditions under which they were housed and fed (stating *inter alia* whether they were free from any specified pathogens and/or specified antibodies, the nature and quantity of any additives contained in the feed), dose, route, schedule and dates of administration, a description of the statistical methods used;
4. in the case of control animals, whether they received a placebo or no treatment;
5. all general and individual observations and results obtained (with averages and standard deviations), whether favourable or unfavourable. The data shall be described in sufficient detail to allow the results to be critically evaluated independently of their interpretation by the author. The raw data shall be presented in tabular form. By way of explanation and illustration, the results may be accompanied by reproductions of recordings, photomicrographs, etc.
6. the nature, frequency and duration of observed side-effects;
7. the number of animals withdrawn prematurely from the studies and reasons for such withdrawal;
8. a statistical analysis of the results, where such is called for by the test programme, and variance within the data;
9. occurrence and course of any intercurrent disease;

10. all details concerning medicinal products (other than the product under study), the administration of which was necessary during the course of the study;

11. an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety and efficacy of the product.

### **C. FIELD STUDIES**

Particulars concerning field studies shall be sufficiently detailed to enable an objective judgement to be made. They shall include the following:

1. a summary;

2. name, address, function and qualifications of the investigator in charge;

3. place and date of administration, name and address of the owner of the animal(s);

4. details of the trial protocol, giving a description of the methods, apparatus and materials used, details such as the route of administration, the schedule of administration, the dose, the categories of animals, the duration of observation, the serological response and other investigations carried out on the animals after administration;

5. in the case of control animals, whether they received a placebo or no treatment;

6. identification of the treated and control animals (collective or individual, as appropriate), such as species, breeds or strains, age, weight, sex, physiological status;

7. a brief description of the method of rearing and feeding, stating the nature and quantity of any additives contained in the feed;

8. all the particulars on observations, performances and results (with averages and standard deviation); individual data shall be indicated when tests and measurements on individuals have been carried out;

9. all observations and results of the studies, whether favourable or unfavourable, with a full statement of the observations and the results of the objective tests of activity required to evaluate the product; the techniques used must be specified and the significance of any variations in the results explained;

10. effect on the animals' performances (e.g. egg laying, milk production, reproductive performance);

11. the number of animals withdrawn prematurely from the studies and reasons for such withdrawal;

12. the nature, frequency and duration of observed side-effects;

13. occurrence and course of any intercurrent disease;

14. all details concerning medicinal products (other than the product under study) which have been administered either prior to or concurrently with the test product or during the observation period; details of any interactions observed;

15. an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety and efficacy of the product.

### **D. GENERAL CONCLUSIONS**

General conclusions on all results of tests and trials carried out shall be given. They shall contain an objective discussion of all the results obtained and lead to a conclusion on the safety and efficacy of the immunological veterinary medicinal product.

## **PRILOG I.**

### **ZAHTEVI ZA VETERINARSKO MEDICINSKE PROIZVODE, OSIM IMUNOLOŠKO VETERINARSKO MEDICINSKIH PROIZVODA**

#### ***DEO 1.***

#### ***PREGLED DOSIJEJA***

##### **A. ADMINISTRATIVNI PODACI**

Veterinarsko medicinski proizvod koji je predmet primene, identifikuje se nazivom i nazivom aktivnih sastojaka, zajedno sa jačinom i farmaceutskom obliku, metodom i načinom davanja kao i opis konačne prezentacije prodaje proizvoda.

Ime i adresa aplikanta će se dati zajedno sa nazivom i adresom proizvođača kao i različite faze proizvodnje (uključujući i proizvodnju gotovog proizvoda i aktivnih sastojaka a prema potrebi i ime i adresu uvoznika.

Aplikant će identifikovati broj i naslove tomova dostavljene dokumentacije i navesti koji je to uzorak, ukoliko postoji.

U prilogu administrativnih podataka treba biti i dokument koji pokazuje da proizvođač je ovlašćen da proizvodi VMP u pitanju zajedno sa spiskom zemalja u kojima je data dozvola; kopije svih opštih svojstava proizvoda.

##### **B. PREGLED SVOJSTAVA PROIZVODA**

Aplikant će dostaviti pregled svojstva proizvoda.

Osim toga, aplikant će dostaviti jedan ili više uzoraka prezentacije prodaje Veterinarsko medicinskog proizvoda i kada se zahteva zajedno sa pakovanjem.

##### **C. IZVEŠTAJI STRUČNJAKA**

Izveštaji stručnjaka treba da sadrže analitičku dokumentaciju, farmakološko-toksikološku dokumentaciju, dokumentaciju ostataka i kliničku dokumentaciju.

Svaki izveštaj stručnjaka će sadržati kritičnu ocenu različitih ispitivanja i eksperimenata koji su se vršili na isti i da se iznesu svi odgovarajući podaci o ocenjivanju. Stručnjak će dati svoje mišljenje ukoliko su dostavljane dovoljne garancije za kvalitet, sigurnost i efikasnosti proizvoda u pitanju.

Svi važni podaci biće sažeti u obliku priloga izveštaja stručnjaka i po mogućnosti da se tabelarno ili grafički budu prikazani. Izveštaj stručnjaka i sažeci će tačno pozivati na informacije koje se nalaze u glavnoj dokumentaciji.

Svaki izveštaj stručnjaka pripremaće se od strane odgovarajućeg kvalifikovanog i iskusnog lica. Biće potpisan i datiran od strane samog stručnjaka. Kratka informacija će biti priložena izveštaju o obrazovanju, stručnoj obuci i iskustvu stručnjaka. Treba da se navede u kom poslovnom odnosu su stručnjak i aplikant.

## **DEO 2**

### **ANALITIČKA (FIZIČKO-HEMIJSKA, BIOLOŠKA ILI MIKROBIOLOŠKA) ISPITIVANJA VETERINARSKO MEDICINSKIH PROIZVODA.**

Svi postupci ispitivanja treba da odgovaraju trenutnom naučnom napretku i da budu overeni postupci.

Svi postupci ispitivanja da se opisuju sa dovoljno preciznim pojedinostima kako bi se mogli ponovno ponoviti u ispitivanjima kontrole, sprovedeni na zahtev nadležnog organa, neki posebni uređaj i oprema koja se može koristiti da se detaljno i dovoljno opisuje i po mogućnosti da se prikaže dijagramom. Dopuniti formulu laboratorijskih reagenata, po potrebi i sa načinom pripreme. U slučaju postupaka ispitivanja, uključene u Evropsku farmakopeju ili farmakopeju države koja nije članica EU-a, ovaj opis može biti zamenjen sa detaljnom referencom na dotičnu farmakopeju.

#### **A. DETALJNI KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI PODACI**

Detaljni podaci i dokumenti koji moraju prpratiti aplikacije za Dozvolu za marketing moraju se podneti u skladu sa sledećim zahtevima.

##### **1. Podaci o kvalitativnom sastavu.**

Kvalitativni sastojci svih sastojaka Veterinarsko medicinskog proizvoda, podrazumeva navođenje ili opis aktivnih sastojaka;

Sastojci bilo koje veze, bilo koje prirode i korišćene količine, uključujući boju, konzervanse, zagušnjivači, emulgatore, supstance za aromu i bojenje itd.

- Sastojci koji su namenjeni za oralnu upotrebu kao što su spoljašnji omotači VMP-a- kapsule ili želatinske kapsule, itd.

Ovi podaci će biti dopunjeni sa odgovarajućim podacima, prema potrebi i načinom zatvaranja, zajedno sa podacima veterinarsko medicinske opreme koji će se primeniti ili davati i koji će biti isporučeni zajedno sa proizvodom.

- Što se tiče drugih supstanci sa nezaštićenim međunarodnim nazivom preporučen od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) koji može biti povezan nekim drugim nezaštićenim nazivom ili ne-sprovedenje istih, tačni naučni naziv supstanci koje mogu biti vezane sa nekim drugim nezaštićenim nazivom. Supstance koje nemaju nezaštićeni međunarodni naziv ili tačan naučni naziv će biti opisani izjavom kako i od čega su pripremljeni, dopunjeni po potrebi sa nekim drugim relevantnim podatkom;

##### **3. Kvantitativni podaci**

3.1 Za davanje kvantitativnih podaci aktivnih sastojaka Veterinarsko medicinskih proizvoda potrebno je, u zavisnosti od farmaceutskog oblika u pitanju, mora da se navede masa ili broj jedinica biološke aktivnosti po jedinici doze ili jedinici mase ili zapremine svakog aktivnog sastojka.

Jedinice biološke aktivnosti biće korišćene za supstance koje se ne mogu hemijski utvrditi.

Ukoliko međunarodna jedinica biološke aktivnosti je definisana od Svetske zdravstvene organizacije, ista će se koristiti. Kada ne postoji definisana međunarodna jedinica, jedinica biološke aktivnosti se izražava tako da se daju nedvosmislene informacije o aktivnostima supstanci.

Kada god je to moguće, treba se dokazati biološka aktivnost po jedinice mase ili zapremine. Ove informacije moraju biti dopunjene:

- za injekcione preparate, iz mase ili jedinica biološke aktivnosti svakog sastojka u jedinici posude, uzimajući kao osnovu korišćenu zapreminu proizvoda nakon re-konstitucije po potrebi;
- za Veterinarsko medicinske proizvode koji se koriste u obliku kapi, masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaki aktivni sastojak koji sadrži broj kapi koje odgovaraju 1. ml ili 1. g preparata;
- za sirupe, emulzije, granulirane preparate i druge farmaceutske oblike koji se daju u izmerenim količinama, od mase ili jedinice biološke aktivnosti svaki aktivni sastojak po izmerenoj količini.

3.2 Aktivni sastojci prisutni u obliku jedinjenja ili derivata se kvantitativno opisuju njihovom ukupnom masom a prema potrebi ili je pogodno, sa masom aktivnog dela ili delovima molekula.

3.3 Ako je reč o VMP-u koji sadrži aktivnu supstancu koja je po prvi put se aplicira za DM, količina njene aktivne supstance u obliku soli ili hidrata treba da bude prikazana sa masom aktivnih delova ili delovima molekula. Svi ponovo odobreni VMP-i trebaju na isti način prikazati sastavnu količinu za istu supstancu.

#### **4. Razvoj farmaceutskih proizvoda**

Treba dati objašnjenje u vezi izbora sastava kao i funkcija posvećena sastojcima u konačnom proizvodu. Ovo objašnjenje će biti potkrepljeno naučnim podacima o razvoju farmaceutskih proizvoda kao i utvrđivanjem roka važnosti.

#### **B. OPIS NAČINA PRIPREME**

Za tu svrhu mora sadržati najmanje:

- Pominjanje različitih faza proizvodnje kako bi se moglo oceniti ukoliko procesi u okviru proizvodnje farmaceutskih proizvoda mogu izazvati nepovoljne promene u sastavu;
- Pojednosti o preduzetim merama za zaštitu homogenosti VMP-a, ukoliko je reč o neprekidnoj proizvodnji.
- Stvarnu formulu proizvodnje sa kvantitativnim podacima za sve korišćene supstance, pri čemu količina pomoćnih sastojaka može se izraziti u približne vrednosti ukoliko se to zahteva od farmaceutskog oblika; treba navesti sve materije koje se mogu izgubiti tokom proizvodnje; svako predoziranje treba definisati i opravdati.
- Da se spomenu sve faze proizvodnje u kojima se vrši uzrokovanje za istraživanje ukoliko drugi podaci iz dokumentacije zahtevaju istraživanje za proveru kvaliteta tog proizvoda.
- Istraživačke studije, validacija procesa proizvodnje ukoliko se radi o nestandardnoj metodi proizvodnje ili ako je od presudnog značaja za taj proizvod.
- Podatke o metodi sterilizacije i korišćene aseptične metode ukoliko se radi o sterilnim proizvodima.

#### **C. KONTROLA POLAZNIH MATERIJALA**

1. Za potrebe ovog stava, sa polaznim materijalima podrazumevamo sve sastojke Veterinarsko medicinskog proizvoda i po potrebi njegovu kutiju kao što je navedeno u stav A, tačka 1, gore pomenuto.

U slučaju:

- aktivnog sastojka koji nije opisan u Evropskoj farmakopeji ili farmakopeji države ne-članice.

- aktivnog sastojka opisan u Evropskoj farmakopeji, kada se priprema metodom koja može dovesti do nečistoće proizvoda, koje nisu navedena u monografiji farmakopeje i čiji kvalitet ne može da se propisno kontroliše tom monografijom.

U slučajevima aktivne supstance, koja se proizvodi od strane lica koja nije podnosila zahtev za DM, aplikant može da se dogovori da proizvođač aktivne supstance dostavlja direktno nadležnim organima detalje o proizvodnim postupcima i podatke o ispitivanju kvaliteta tokom proizvodnje i validacije procesa. U tom slučaju proizvođač mora aplikantu dostaviti sve podatke koje su potrebne tako da aplikant preuzme odgovornost za VMP. Proizvođač aktivne supstance mora da pismeno potvrdi aplikantu da obezbedi da serija proizvodnja bude jednaka i da neće menjati metodologiju proizvodnje ni specifikacije bez obaveštavanja aplikanta za DM.

### **1.1 Polazni materijali navedeni u farmakopeji**

Monografije farmakopeje će biti primenjene na sve supstance koje se navode na istu.

Što se tiče drugih supstanci, svaka država može zahtevati primenu svoje nacionalne farmakopeje u vezi proizvoda proizvedenih na svojoj zemlji.

Stoga, kada polazni materijali u farmakopeji su pripremljeni pomoću opasnih metoda koje ostave nečistoću, nekontrolirana u monografiji farmakopeje. Ova nečistoća i njena najviša dozvoljena ograničenja treba da se navede i opisuje odgovarajuće postupke analize.

Redovna vršena ispitivanja u svakoj grupi polaznih materijala treba biti onako kako je navedeno u aplikaciji za Dozvolu za marketing. Ukoliko su korišćena druga ispitivanja osim onih navedenih u farmakopeji, treba obezbediti dokaz da polazni materijal ispunjava zahteve kvaliteta te farmakopeje.

U slučajevima gde specifikacije sadržane u monografije Evropske farmakopeje, mogu biti nedovoljne da se garantuje kvalitet supstance, nadležni organi mogu zahtevati više potrebne specifikacije od osobe odgovorne za plasiranje proizvoda na tržište.

Nadležni organi će informisati odgovorne organe za dotičnu farmakopeju. Lice odgovorno za plasiranje proizvoda na tržište će obezbediti organima te farmakopeje detalje o navodnoj nedovoljnosti i dodatne primenjive specifikacije.

U slučajevima kada polazni materijal nije opisan u Evropskoj farmakopeji, može da se prihvati monografija farmakopeje treće države. U takvim slučajevima, aplikant dostavlja kopiju monografije u pratnji validacije postupaka ispitivanja koji se nalaze u monografiji i prema potrebi da budu prevedena.

### **1.2 Polazni materijali koji se ne nalaze u farmakopeji**

Sastojci koji nisu navedeni u farmakopeji se opisuju u obliku monografije pod sledećim poglavljima:

- a) Naziv supstance koja ispunjava uslove iz stava A, tačke 2. će se dopuniti sa trgovačkim ili naučnim sinonimima;
- b) Definisane supstance prikazane u obliku sličnom onoj koja je korišćena u farmakopeji, treba biti praćeno po potrebi evidencijom objašnjenja, naročito u vezi molekularne strukture; mora biti praćeno odgovarajućim opisom metode sinteze, gde supstance mogu se opisivati načinom njihove pripreme, opis treba biti dosta podroban što će okarakterisati supstancu koja je konstanta u svom sastavu i u njenim efektima;
- c) Metode identifikacije mogu se opisati u obliku kompletnih tehnika korišćene za proizvodnju supstance i u obliku ispitivanja koja se moraju rutinski (redovno) sprovesti;
- d) Ispitivanja čistoće će se opisati ukupnom količinom predviđene nečistoće, posebno one koje mogu imati štetne efekte a po potrebi, one koje se odnose na kombinaciju supstanci na koje se poziva aplikacija, mogu imati suprotni efekat na stabilnost VMP-a ili da iskrivi analitičke rezultate;

e) Kod složenih supstanci biljnog ili životinjskog porekla, treba da se vrši razlika između slučajevima gde višestruki efekti zahtevaju farmakološku, fizičku, hemijsku ili biološku kontrolu kada se govori o supstanci koja sadrži jednu ili više grupe materija sličnog delovanja za koje se može primiti sveobuhvatna metoda ispitivanja.

f) Kada se koriste materijali životinjskog porekla treba opisati mere kojima se obezbeđuje nedostatak potencijalno patogenih agenasa;

g) Neka posebna prethodna mera koja može biti potrebna tokom čuvanja polaznog materijala; po potrebi će se dati maksimalni period čuvanja pre ponovnog ispitivanja.

### **1.3 Fizičko-hemijske osobine koje mogu uticati na bioraspoloživost**

U opštem opisu aktivnih supstanci bez obzira ukoliko se pominju u farmakopeji treba da se evidentiraju sledeći podaci:

- Kristalni oblik i koeficijenti rastvorljivosti,
- Veličina čestica, po potrebi nakon usitnjavanja,
- Stepen rastvora,
- Koeficijent odvajanja ulja/vode.

Prva tri ne primenjuju se na supstance koje se koriste samo u rastvorima.

2. Kada izvorni materijali kao što su mikroorganizmi, tkiva biljnog ili životinjskog porekla, ćelije ili tečnosti (uključujući krv), ljudskog ili životinjskog porekla ili konstrukcije biotehnoloških ćelija se koriste u proizvodnji VMP-a, poreklo i istorijat polaznih materijala će biti opisano i dokumentovano.

Opis polaznih materijala uključuje strategiju proizvodnje,

Postupci prečišćavanja/ pasivnosti sa njihovom validacijom kao i svi postupci kontrole procesa, koji su utvrđeni da obezbede kvalitet, sigurnost kao i konzistentnost grupe gotovog proizvoda.

2.1. Ukoliko se koriste ćelijska skladišta, treba pokazati da svojstva ćelije su ostale nepromenjene tokom i nakon prenosa u proizvodnju.

2.2 Materijali semena, ćelijske gomile, rezervoari seruma i drugi materijali biološkog porekla i, kad god je to moguće, odakle su dobijani biće ispitivani za spoljne agente.

Ukoliko moguće prisustvo spoljašnjih patogenih agenasa je neizbežno, materijal će se koristiti samo ako dalja prerada obezbeđuje njihovu eliminaciju i/ ili pasivnost, tek onda će biti validiran.

### **D. SPROVOĐENJE ISPITIVANJA KONTROLE U MEĐU- ETAPAMA PROCESA PROIZVODNJE**

Detaljni izveštaji i dokumenti koji prate aplikaciju za Dozvolu za marketing će uključiti detaljne izveštaje o ispitivanjima kontrole proizvoda koje se može se vršiti u među etapama za proces proizvodnje sa ciljem obezbeđenja konzistentnosti tehničkih osobina i procesa proizvodnje.

Ova ispitivanja su bitna za proveru usaglašenosti VMP-a sa formulama, a posebno kada aplikant predlaže analitički metod za ispitivanje gotovog proizvoda, što ne uključuje analizu svih aktivnih sastojaka (ili svih pomoćnih sastojaka koji podležu istim zahtevima kao i aktivni sastojci).

Isto se primenjuje i kada kontrola kvaliteta gotovog proizvoda zavisi od ispitivanja kontrole celog procesa, a naročito ako supstanca je u suštini definisana od metode pripreme.

### **E. ISPITIVANJE KONTROLE U GOTOVIM PROIZVODIMA**

1. Za kontrolu gotovog proizvoda grupa konačnog proizvoda obuhvata sve jedinice farmaceutskog oblika, napravljene od iste količine materijala i podležu nizu istih operacija procesa proizvodnje i/ili sterilizacije ili u slučaju neprekidnog procesa proizvodnje, sve jedinice proizvedene u datom vremenskom periodu.

U zahtevu za apliciranje DM-a biće navedena sva ispitivanja koja su rutinski izvođena u svakoj grupi gotovog proizvoda. Učestalost rutinskih ispitivanja koja nisu izvođena treba da se izjave. Treba navesti odstupanja dozvoljenih granica.

One moraju biti podnesene u skladu sa sledećim zahtevima.

Odredbe opštih monografija Evropske farmakopeje ili ako ne postoje, onda trećih zemalja, će biti primenjivo na sve proizvode koje su tamo definisane. Ukoliko se primenjuju postupci ispitivanja ili granične vrednosti koje se razlikuju od onih iz monografije Evropske farmakopeje ili ako ne postoje u nacionalnoj farmakopeji drugih država, treba se ostaviti dokaz da gotov proizvod ispunjava uslove onako kako opisuje farmakopeja za farmaceutski oblik.

### **1.1 Opšta svojstva gotovog proizvoda**

U ispitivanju gotovog proizvoda treba uvek uključiti i ispitivanje opštih svojstava proizvoda. Ova ispitivanja bilo gde da se primene nadovezuju se sa kontrolom prosečne mase i maksimalnih odstupanja mehaničkih, fizičkih ili mikrobioloških ispitivanja, organoleptičkih svojstava, fizičkih svojstava kao što su neizbegavanje, pH, indeks prelamanja, itd. Aplikant za DM treba da izričito navodi standarde i granice tolerancije za svako svojstvo.

Trebalo da se opišu uslovi ispitivanja i prema potrebi, korišćenu opremu i standarde ako nisu navedeni u Evropskoj farmakopeji; isto važi i za slučajevne kada metode koje se opisuju u tim farmakopejama nisu primenjive.

Pored toga, za čvrste farmaceutske oblike koji se koriste oralno će biti podvrgnuti *in vitro* studijama o stopi oslobađanja i brzine varenja aktivnih supstanci ili supstanci; ova istraživanja se vrše i kada se radi i o drugim načinima primene aktivnih supstanci ukoliko nadležni organ smatra da je to potrebno.

### **1.2 Identifikacija i analiza aktivnih sastojaka**

Identifikacija i analiza aktivnih sastojaka primenjivaće se čak i na reprezentativnom uzorku proizvodne grupe ili u broju jedinica doze pojedinačno analizirane.

Iako postoji potrebno obrazloženje, maksimalno prihvatljivo odstupanje granica tolerancije u odstupanju aktivnog sastojka gotovog proizvoda ne treba da prekorači  $\pm 5\%$  u trenutku proizvodnje.

Na osnovu ispitivanja stabilnosti, proizvođač mora predložiti i opravdati gornje dozvoljene granice koje su prihvatljive u sadržaju aktivnih sastojaka gotovog proizvoda do predloga za istek roka upotrebe.

U posebnim slučajevima kada su u pitanju složena jedinjenja, gde analiza aktivnog sastojka koja su na velikom broju ili prisutna u vrlo malim količinama će zahtevati složeno istraživanje koje je teško da se sprovedi što se tiče svake grupe proizvodnje, analiza jednog ili više aktivnih sastojaka u gotovom proizvodu može se prekoračiti pod uslovom da istraživanje bude u među proizvodima što će biti moguće kasnije tokom procesa proizvodnje.



Ovo prekoračenje ne sme se proširiti na ispitivanje elementarnih sastojaka. Ova pojednostavljena metoda dopunjuje se metodom kvantitativnog određivanja, pri čemu nadležni organ omogućava proveru usaglašenosti VMP-a i specifikaciju istog nakon stavljanja u promet.

Biološka analiza *in vivo* i *in vitro* biće obavezna kada fizičke-hemijske metode ne mogu obezbediti adekvatne informacije o kvalitetu proizvoda. Takva analiza, kad god je to moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koje omogućavaju izračunavanje granice pouzdanosti. Kada ova ispitivanja ne mogu se primeniti na gotovi proizvod, mogu se vršiti u među proizvodima, a najkasnije u procesu proizvodnje.

Kada detaljni izveštaji dati u odeljku B pokazuju da tokom proizvodnja VMP-a je došlo do predoziranja aktivnog sastojka opis ispitivanja kontrole na gotovom proizvodu treba da obuhvata hemijsko a prema potrebi i toksikološko-farmakološko istraživanje promena u aktivnu supstancu po mogućnosti opis ili potvrdu degradiranih proizvoda.

### **1.3 Identifikacija i analiza pomoćnih sastojaka.**

Ukoliko je potrebno, za pomoćne sastojke mora da se vrši najmanje ispitivanje identifikacije.

Za konzervanse, treba obavezno da se određuje gornja i donja granica, dok za ostale pomoćne sastojke koji mogu imati neželjeni učinak na fiziološke funkcije, treba svakako odrediti gornju granicu; gornje i donje granice treba odrediti za pomoćni sastojak koji može uticati na bioraspoloživost aktivne supstance, osim ako bioraspoloživost se garantuje drugim potrebnim ispitivanjima.

### **1.4 Ispitivanje sigurnosti**

Osim toksikološko-farmakoloških ispitivanja dostavljenih sa aplikacijom za Dozvolu za marketing, moraju se dostaviti i detaljni izveštaji o ispitivanjima sigurnosti kao što su: sterilnost, bakterijski endotoksin, pirogenost i lokalna tolerancija kod životinja treba biti obuhvaćeni u detaljnim analitičkim izveštajima gde god da takva ispitivanja se vrše kao rutina, kako bi se proverio kvalitet proizvoda.

## **F. ISPITIVANJA STABILNOSTI**

Da se daje opis istraživanja od kojih rok za upotrebu, preporučeni uslovi čuvanja i predložene specifikacije od aplikanta su utvrđeni na kraju roka za upotrebu.

U slučaju presmeše za lekovite prehrambene artikle, takođe treba dati potrebne informacije o roku upotrebe prehrambenih artikala proizvedene od ove presmeše prema preporukama u uputstvima za upotrebu.

Kada gotovi proizvod zahteva rekonstrukciju pre upotrebe, onda se zahtevaju predloženi detalji o roku upotrebe dotičnog proizvoda, potkrepljeni odgovarajućim podacima o stabilnosti.

U slučaju bočica sa više doza, prikazati podatke o održivosti kako bi se obrazložio rok upotrebe za bočice koje su probušene po prvi put.

Kada konačni proizvod rizikuje da poveća degradaciju proizvoda, aplikant treba da ih pokazuje kao i da pokazuje svojstva metoda i postupaka ispitivanja.

Zaključci će sadržati rezultate analiza, pravdajući predloženi rok upotrebe pod preporučenim uslovima čuvanja i specifikacija gotovog proizvoda na kraju roka upotrebe konačnog proizvoda pod ovim preporučenim uslovima čuvanja.

Navesti najveći prihvatljivi nivo degradiranih proizvoda na kraju roka za upotrebu.

Studija interakcije između proizvoda i ambalaže će biti predstavljena kad god se takav rizik od interakcije smatra mogućim, posebno kod preparata za ubrizgavanje ili aerosola za unutrašnju upotrebu.

## **A. ISPITIVANJE SIGURNOSTI**

### **POGLAVLJE I**

#### **UČINAK ISPITIVANJA**

##### **1. Uvod**

Dokumentacija o sigurnosti će ukazati na:

- 1) moguću toksičnost VMP-a i bilo koji opasni ili neželjeni učinak koji može nastati pod predloženim uslovima upotrebe kod životinja. To bi trebalo da se proceni u skladu sa ozbiljnošću dotičnih patoloških uslova.
- 2) moguće štetne uticaje koji sadrže otpatke Veterinarsko medicinskih proizvoda ili supstance u prehrambenim artiklima dobijenim od lečenih životinja i poteškoće koje se mogu pojaviti od ovih ostataka prilikom industrijske prerade prehrambenih artikala;
- 3) moguće opasnosti koji mogu nastati iz izlaganja ljudi Veterinarsko medicinskom proizvodu, na primer prilikom davanja istog životinji;
- 4) moguće opasnosti po životnu sredinu nastale usled upotrebe VMP-a.

Generalno svi rezultati će biti sigurni i važeći. Po potrebi koristiće se matematički i statistički postupci u utvrđivanju eksperimentalnih metoda i u proceni rezultata.

Dalje, stručnjacima koji se bave kliničkim ispitivanjima moraju se dati više informacija o terapijskom potencijalu proizvoda i o opasnostima vezani za korišćenje istog.

U nekim slučajevima može da bude potrebno ispitivanje metabolita osnovnog jedinjenja ukoliko predstavljaju dotične ostatke.

##### **2. Farmakologija**

Farmakološke studije su od temeljnog značaja u razjašnjavanju mehanizama kojima Veterinarsko medicinski proizvodi daju terapijske učinke a samim tim i farmakološke studije vršene na eksperimentalnim životinjama i na one koje su namenjene da se obuhvate u 4. delu.

Stoga, farmakološke studije takođe mogu pomoći u razumevanju pojave toksičnosti. Štaviše, kada VMP proizvodi farmakološke efekte u nedostatku toksičnog odgovora ili u manjim dozama od onih koje su potrebne za izazivanje toksičnosti, ovi farmakološki efekti treba uzeti u obzir prilikom procene sigurnosti proizvoda. Zato i dokumentacija o sigurnosti uvek treba prethoditi farmakološkim istraživanjima vršenim na laboratorijskim životinjama i sve relevantne informacije tokom kliničkih studija u laboratorijskim životinjama.

##### **3. Toksikologija**

###### **3.1 Toksičnost posebne doze**

Toksičnost posebne doze može se koristiti za predviđanje:

- mogućih efekata akutnog predoziranja na planirane vrste,
- mogućih efekata slučajne upotrebe kod ljudi,
- doze koje se mogu uvesti u korišćenje u ponovljenim studijama doze.

Studije toksičnosti posebne doze treba da otkriju akutne toksične efekte supstance i vremenski tok za njihov početak i njihovo brisanje.

Normalno, ove studije bi trebalo da se vrše u najmanje dve vrste sisara. Jedna vrsta sisara može biti zamenjena prema potrebi sa nekom drugom vrstom životinje kojoj je namenjen VMP.

Normalno bi trebalo da se studiraju najmanje dva načina upotrebe.

Jedan od njih može biti isti ili sličan onom predloženom za ciljane vrste. Ukoliko supstancijalna izloženost korisnika Veterinarsko medicinskog proizvoda je prošla, npr. udisanjem ili kontaktom kože, trebalo bi se da se studiraju ove dve metode.

Kako bi se smanjio broj i patnja obuhvaćenih životinja, treba izraditi nove protokole za toksičnost jedine doze ispitivanja toksičnosti. Studije vršene u skladu sa ovim novim postupcima kada se propisno provere, treba da se priznaju kao i studije vršene u skladu sa međunarodno priznatim smernicama.

### **3.2 Toksičnost ponovljene doze.**

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze imaju za cilj otkrivanje bilo koje fiziološke ili patološke promene od ponovljenog davanja aktivne supstance ili kombinacijom aktivnih supstanci koje se ispituju i da ove promene su vezane na doziranje.

U slučaju medicinskih supstanci ili proizvoda namenjeni samo za primenjivanje na životinjama i koje se ne koriste kao hrana za čoveka, ponovljena studija toksičnosti na jednu vrstu eksperimentalne životinje će biti dovoljna.

Ova studija može se zameniti studijom planirane životinje. Učestalost i načina davanja kao i trajanje studija treba da se određuju uzimajući u obzir predložene uslove kliničke upotrebe. Ispitivač će dati svoje razloge za širinu i trajanje eksperimenta kao i izabranu dozu.

U slučaju medicinskih supstanci ili proizvoda namenjeni za primenjivanje na životinjama koje proizvedu hranu, studija treba da bude sprovedena u najmanje dve vrste, od kojih jedna ne treba biti na glodare.

Ispitivač će dati svoje razloge za izbor vrste– imajući u vidu na znanje o metabolizmu proizvoda u životinjama i ljudima. Supstancu ispitivanja treba davati oralno.

Trajanje ispitivanja treba da bude najmanje 90. dana. Ispitivač će jasno navesti i dati razloge za metodu i učestalost davanja i trajanje eksperimenta.

Najveća doza normalno bi trebala bit izabrana da bi se video efekat opasnosti. Najniži nivo doze ne bi trebalo da daje nikakav dokaz toksičnosti.

Procena toksičnih efekata zasniva se na posmatranju ispitivanja ponašanja, rasta, hematologije i onih fizioloških, a posebno onih koje se odnose na organima izlučivanja kao i na izveštaje o obdukciji prateći histološke podatke. Izbor i raspon ispitivanja svake grupe zavisi od korišćene životinjske vrste i stanja naučnih znanja.

U slučaju novih kombinacija poznatih supstanci koje su ispitivane u skladu sa odredbama ove uredbe, doze ponovljenih ispitivanja mogu da se budu isključene tamo gde ispitivanja toksičnosti su pokazali jačanje toksičnih efekata ili novih toksičnih efekata. Oni treba da se propisno modifikuju od strane ispitivača koji će predstaviti svoje obezloženje za takve modifikacije.

### **3.3 Tolerancija u određenim vrstama**

Treba obezbediti detalje o znacima ne-tolerancije, koji su uočeni u toku studija vršenih u vrstama planiranim u skladu sa zahtevima iz Dela 4, Poglavlja I, Odeljka B, o dotičnim studijama.

Treba identifikovati doziranje i ne-toleranciju vršenu kod dotičnih vrsta i redova.

Takođe treba obezbediti detalje o neočekivanim fiziološkim promenama.

### **3.4 Reproductivna toksičnost, uključujući teratogenost**

#### **3.4.1 Studija efekata na reprodukciju**

Svrha ove studije je identifikacija mogućih slabljenja reproduktivnih funkcija kod mužjaka ili ženke ili štetni učinci na potomke nastalih korišćenjem medicinskih proizvoda ili supstanci koja se istražuje. U slučaju medicinskih supstanci ili proizvoda namenjenih za korišćenje na životinje koje su za proizvodnju hrane, studija učinka na reprodukciju će se vršiti u obliku studija dve generacije najmanje u jednoj vrsti, obično u glodare.

Supstanca ili proizvod pod ispitivanjem će se pravovremeno koristiti kod mužjaka i ženki pre parenja. Korišćenje će nastaviti dok se generacija F2 se ne odvikava. Koristiće se najmanje za tri nivoa doze. Najveća doza treba odrediti tako da bi se postigli opasni efekti. Najniži nivo doze treba da proizvodi dokaz toksičnosti.

Procena efekata na reprodukciju zasniva se na plodnost, gravidnost i majčino ponašanje, rast, dojenje i razvoj F1 potomka, od začeca (oplodnje) do zrelosti, razvoj F2 potomka do odvikavanja (od dojenja).

#### **3.4.2 Embriotoksična studije / fetotoksični učinak uključujući teratogenost**

Ukoliko supstance ili medicinski proizvodi su namenjeni za upotrebu u životinjama koje proizvode hranu, vršiće se studije embriotoksičnog/ fetotoksičnog učinka/ uključujući teratogenost. Ove studije će biti sprovedene u najmanje dve vrste sisara, obično u miševe i zečeve, detalji ispitivanja (broj životinja, doze, vreme davanja i kriterijumi za procenu rezultata) zavisi od stepena naučnih saznanja u vreme apliciranja kao i očiglednom statističkom nivou koji treba postići. Studija glodara može se kombinovati sa studijom učinka na reproduktivne funkcije.

U slučaju medicinskih supstanci ili proizvoda namenjenih za upotrebu kod životinja koji ne proizvode hranu, zahtevaće se studija embriotoksičnog/ fetotoksičnog učinka/ uključujući teratogenosti u najmanje jednu vrstu koji može biti eksperimentalna vrsta i ukoliko proizvod je namenjen za upotrebu kod životinja koje se mogu koristiti za oplodnju.

### **3.5 Mutacija**

Ispitivanje mutacije je namenjeno proceni sposobnosti supstance da izazove promene u genetskom materijalu ćelije.

Svaku novu supstancu kod VMP-a treba ispitivati ukoliko postoji bilo koje mutageni efekat.

Broj i vrste ispitivanja i kriterijumi za procenu rezultata ovise od naučnih podataka u trenutku podnošenja aplikacije.

### **3.6 Kancerogenost**

Dugotrajne studije kancerogenosti na životinjama obično će se zahtevati za supstance kojima su izloženi ljudi, odnosno za supstance:

- čija hemijska struktura je veoma slična strukturi poznatih kancerogenih materija.
- koje tokom ispitivanja mutagenosti dalju rezultate eventualnog kancerogenog uticaja.
- koje tokom ispitivanja toksičnosti daju sumnjive znakove.
- koje su dale sumnjive znakove tokom testiranja toksičnosti.

Stepen naučnog znanja u vreme apliciranja se prikazuje uzimajući kao osnovu utvrđivanje studija kancerogenosti i procenu njihovih rezultata.

### **3.7 Izuzeci**

Kada VMP je namenjen lokalnoj upotrebi, ispitivaće se sistematska apsorpcija kod određenih vrsta životinja za istraživanje. Ukoliko se dokazuje da sistematska apsorpcija je zanemarljiva onda nije potrebno da se vrše ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, toksičnosti na reprodukciju i kancerogenost, osim ako:

- se može očekivati da životinja pod posebnim uslovima proguta VMP, ili
- kada VMP može se dospeti u prehrambene proizvode dobivene od lečenih životinja (intramamarni preparati).

### **4. Ostali zahtevi**

#### **4.1 Imunotoksičnost**

Ukoliko efekti koji su zapaženi kod životinja zbog ponovljenih doza kao što je promena u težini, histološka svojstva u limfnim organima, ćelijama limfnih tkiva, koštanoj srži ili leukocita periferne krvi, onda ispitivač treba uzimati u obzir potrebu za dodatna ispitivanja uticaja VMP-a na imunološki sistem.

Pri planiranju ispitivanja i procene treba uzeti u obzir i stepen naučnog znanja prilikom podnošenja aplikacije.

#### **4.2 Mikrobiološka svojstva ostataka**

##### **4.2.1 Mogući efekti na crevnu floru kod ljudi**

U skladu sa nivoom naučnih dokaza u vreme aplikacije treba ispitivati mikrobiološke opasnosti gde ostaci antimikrobnih jedinjenja su prisutni u crevnoj flori kod ljudi.

##### **4.2.2 Mogući efekti na mikroorganizme koji se koriste za industrijsku preradu hrane.**

U određenim slučajevima može se pokazati potreba da izvrše ispitivanja kako bi se utvrdilo da ostaci izazivaju poteškoće koje utiču na tehnološke procese u preradi prehrambenih industrijskih artikala.

#### **4.3 Zapažanja kod ljudi**

Informacije će se obezbediti da ukaže ukoliko sastojci VMP-a su korišćeni kao lekovi za ljude, ukoliko je tako onda treba sastaviti izveštaj o svim zapaženim efektima (uključujući i neželjene efekte) kod ljudi i o njihovom uzroku i mogu biti važni za procenu VMP-a kako bi se objavili rezultati procene ili bibliografske dokumentacije gde sastojci VMP-a nisu korišćeni kao lekovi za ljude tako da u ovom slučaju treba navesti razloge.

### **5. Ekotoksičnost**

5.1 Cilj studija ekotoksičnosti VMP-a je procena efekata koje korišćenje proizvoda može prouzrokovati na okolinu kao i da identifikuju mere sprečavanja, koje mogu biti korisne u smanjenju takvih rizika.

5.2 Procena ekotoksičnosti će biti poželjna za svaku aplikaciju za dozvolu za VMP.

5.3 Ova procena će se obično vršiti u dve faze.

U prvoj fazi, ispitivač će proceniti potencijalno protezanje izloženosti okoline proizvoda, njegovih aktivnih sastojaka ili uzimajući u obzir relevantne metabolite:

- eksperimentalne vrste i predloženi uzorak za upotrebu, masovno lečenje (stada) ili pojedinačno lečenje životinja;
  - način davanja, naročito trajanje u kojem proizvod ulazi u ambijentalni sistem;
  - mogućnost da proizvod, aktivne supstance ili metaboliti dospevaju u okolinu putem životinjskih izlučevina kao i njihova postojanost u tim izlučevinama.
  - odlaganje neupotrebljivog proizvoda ili ostaci proizvoda.
- 5.4. U drugoj fazi ispitivač analizira trajanje izlaganja proizvoda u okolini kao i moguće informacije o fizičkim, hemijskim i toksikološkim podacima jedinjenja, koje su dobijene tokom drugih zahtevanih testova iz ovog uputstva. Ispitivač će proceniti ukoliko je potrebno dalje specifično ispitivanje efekata proizvoda na posebne ekosisteme.
- 5.5 Po potrebi može se zahtevati dodatno ispitivanje:
- zadržavanja i reakcija u tlu,
  - zadržavanja i reakcija u vodi i vazduhu,
  - efekata na vodene organizme,
  - efekata na druge organizme koji nisu namenjeni za ispitivanje.

## **POGLAVLJE II**

### **PODACI I DOKUMENTACIJA**

Kao i u svakom naučnom radu, dosije ispitivanja za sigurnost će obuhvatiti sledeće:

- a) uvod koji utvrđuje predmet praćen sa drugim bibliografskim referencama;
- b) detaljnu identifikaciju ispitivane supstance, uključujući:
  - međunarodno nezaštićeno ime (INN),
  - zajedničko međunarodno ime čiste i primenjene hemije (IUPAC),
  - CAS broj (Chemical Abstract Service)
  - farmakoterapijsku klasifikaciju
  - sinonime i skraćenice,
  - strukturnu formulu,
  - molekularnu formulu,
  - molekularnu težinu,
  - stepen nečistoće,
  - kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća,
  - opis fizičkih svojstava,
  - tačku topljenja,
  - tačku ključanja,

- pritisak pare,
  - rastvorljivost u vodi i organskim rastvaračima, izražen u g/l sa oznakom temperature
  - gustinu,
  - spektar prelamanja, rotaciju itd.;
- c) detaljan protokol eksperimenta dajući razloge za gore pomenuta ispitivanja koji nisu izvedeni, opis korišćenih metoda, aparata i materijala, detalji o vrsti, rasa ili poreklo gde su dobijeni, broj i uslovi pod kojima su smešteni, ishrana naglašavajući ukoliko su bili bez specifičnih patogena (SPF);
- d) sve dobijene rezultate, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni, originalni podaci trebaju biti dovoljno detaljno opisati tako da se dozvoli da rezultati budu kritički ocenjeni, bez obzira na njihovo tumačenje od strane autora.
- U cilju pojašnjenja, rezultati mogu biti praćeni ilustracijama;
- e) statističke analize rezultata koji se zahtevaju od programa ispitivanja i nesaglasnost sa podacima;
- f) objektivnu diskusiju o dobijenim rezultatima, koji dovode do zaključaka o sigurnosti supstance na granici sigurnosti u ispitanoj životinji i životinji namenjenoj za analizu i moguće neželjene efekte, u oblasti primene, na nivou svoje aktivne doze i u svim mogućim ne-saglasnostima;
- g) detaljan opis i putem diskusije o rezultatima studije sigurnosti ostataka u hrani i njenih veza sa procenom potencijalnih rizika koje predstavljaju ostaci kod ljudi. Ova diskusija će biti praćena predlozima da je eliminisan svaki rizik za čoveka, sa primenom međunarodno poznatih kriterijuma za ocenjivanje, na primer nezapaženi nivo efekta na životinje, predlozi za izbor faktora sigurnosti i prihvatljivu dnevnu dozu (ADI);
- h) putem diskusije o rizicima za lica koja pripremaju VMP ili davanjem životinjama, praćeni predlozima za odgovarajuće mere za smanjenje tih rizika;
- i) putem diskusije o rizicima koje Veterinarski medicinski proizvod pod predloženim praktičnim uslovima može predstavljati za okolinu, zajedno sa odgovarajućim predlozima za smanjenje takvih rizika;
- j) pružiti sve neophodne informacije kliničkom lekaru što je više moguće za korišćenje predloženog proizvoda. Diskusija će biti dopunjena sugestijama o nepoželjnim efektima i mogućem lečenju, za akutne toksične reakcija kod životinja, u kojem se proizvod daje;
- k) konačni izveštaj stručnjaka koji obezbeđuje detalje o kritičnim analizama gore pomenutih informacija, u skladu sa naučnim znanjima u vreme apliciranja, sa detaljnim sažetkom rezultata svih relevantnih ispitivanja sigurnosti i preciznim bibliografskim referencama.

## **B. TESTIRANJE OSTATAKA**

### **POGLAVLJE I**

#### **VRŠENJE ISPITIVANJA**

##### **1. Uvod**

Za potrebe ove Uredbe, sa ostacima podrazumevamo sve aktivne sastojke ili njihove metabolite, koji ostaju u mesu ili u drugim prehranbenim artiklima proizvedenim od životinja kojima je dat VMP.

Cilj studije ostataka je utvrđivanje pod kojim uslovima i u kom vremenskom trajanju ostaci ostaju u prehrambenim artiklima, proizvedenim od lečenih životinja i da se utvrdi period podržanog povlačenja u cilju sprečavanja rizika po zdravlje ljudi i poteškoća u industrijskoj preradi prehrambenih artikala.

Procena rizika usled obaveznog stvaranja ostataka, ako su ostaci prisutni u tretiranim životinjama u preporučenim uslovima korišćenja i istraživanjem efekata tih ostataka.

Ako je reč o VMP koji se koriste kod životinja koje proizvode hranu, dokumentacija o ostacima će pokazati:

1. u kojoj meri i koliko dugo ostaci VMP ili njegovi metaboliti ostaju u tkivima lečenih životinja ili u prehrambenim artiklima dobijenim od njih;
2. kako bi se sprečio bilo koji rizik po zdravlje potrošača koji konzumira prehrambene artikle lečenih životinja, ili poteškoće u industrijskoj preradi prehrambenih artikala, moguće je stvoriti realan period za povlačenje koji se može poštovati u stvarnim uslovima uzgoja.
3. da postoje praktične analitičke metode pogodne za rutinsku upotrebu u cilju provere i poštovanja karence.

## **2. Metabolizam i kinetika ostataka.**

### **2.1 Farmakokinetici (apsorpcija, distribucija, biotransformacija, izlučivanje)**

Cilj farmakokinetičkih studija u vezi ostataka VMP, je procena apsorpcije, distribucije, biotransformacije i izlučivanja proizvoda kod određenih vrsta za ispitivanje.

Gotovi proizvod ili njegov bioekvivalentni sastojak se daje vrstama namenjena za ispitivanje u najvećoj preporučenoj dozi.

Treba detaljno opisati veličina apsorpcije VMP, uzimajući u obzir način davanja.

Ako se utvrdi da sistematska apsorpcija VMP za lokalnu primenu je mala, onda nisu potrebna dalja ispitivanja.

Treba opisati širenje VMP u telu životinje; treba ispitivati mogućnosti vezivanja za proteine plazme ili prelazak u mleko ili jaja kao i skladištenje lipofilnih jedinjenja.

Treba opisati resorpciju proizvoda kod određene životinje. Potrebno je identifikovati glavne metabolite i opisati njihova svojstva.

### **2.2 Izlučivanje ostataka.**

Ciljevi ovih studija, koji mere brzinu kojom se ostaci izlučuju kod određene životinje nakon poslednje primene VMP-a, je potvrđivanje karence. Kada eksperimentalna životinja primi poslednju dozu VMP, sa određenim fizičkim, hemijskim i biološkim metodama i u različitim vremenima utvrđuju se količine prisutnih ostataka; mora se opisati tehničke metode koje su korišćene kao i verodostojnost i osetljivost korišćenih metoda.

## **3. Rutinska analitička metoda za otkrivanje ostataka**

Treba predložiti analitičke procedure koje će se koristiti tokom rutinskih ispitivanja gde nivo osetljivosti takve vrste da precizno može odrediti količinu koja po zakonu premaši dozvoljen nivo ostataka.

Predloženu analitičku metodu treba detaljno opisati. Trebalo bi da bude važeća i dovoljno jaka za primenu u normalnim uslovima za otkrivanje ostataka.

Biće opisana sledeća svojstva:

- specifikacija,
- tačnost uključujući osetljivost,



- preciznost,
- granica otkrivanja,
- granica količine,
- praktičnost i primenljivost u normalnim laboratorijskim uslovima,
- interferencija osetljivosti.

Prikladnost predloženih analitičkih metoda biće ocenjena od stanja naučnih i tehničkih znanja u vreme podnošenja aplikacije.

## **POGLAVLJE II**

### **PREZENTACIJA DOKUMENATA I DETALJNIH IZVEŠTAJA**

Kao i svaki naučni rad, dosije ispitivanja za ostatke će sadržati:

a) uvod koji definiše predmet, zajedno sa svim bibliografskim referencama;

b) detaljnu identifikaciju proizvoda, uključujući:

- sastav,
- čistoću,
- identifikaciju grupe,
- povezanost sa gotovim proizvodom
- specifičan uticaj i čistoća obeleženih materija
- položaj atoma u molekuli;

c) detaljan eksperimentalni protokol koji daje razloge za bilo koje ne-izvršenje određenih ispitivanja, gore navedene, opis korišćenih metoda, aparata i materijala, detalji vrsta, rase životinja, njihovo poreklo, broj i uslovi u kojima su smešteni i hranjeni;

d) svi dobijeni rezultati, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni. Originalne podatke treba opisati u dovoljno detalje, kako bi se omogućilo da se rezultati kritički ocenjuju, bez obzira na njihovo tumačenje od strane autora, rezultati mogu biti praćeni ilustracijama;

e) statističke analize rezultata, gde se naziva i program ispitivanja kao i varijacije u okviru podataka;

f) objektivna diskusija o dobijenim rezultatima, praćena sa predlozima za gornje dozvoljene granice ostataka navodeći markere, ostatke i određena tkiva kao i predlozima koji se odnose na karencu koja je dozvoljena kako bi se osiguralo da u hrani dobijenoj od lečenih životinja ne budu prisutni ostaci koji mogu biti opasni za potrošača.

g) konačni izveštaj stručnjaka gde se opisuje detaljna kritička analiza gore pomenutih informacija u skladu sa naučnim znanjima, u vreme podnošenja aplikacije, zajedno sa detaljnim sažetkom rezultata ispitivanja ostataka i tačnim bibliografskim referencama.

### **DEO 3.**

#### **PRE-KLINIČKA I KLINIČKA ISPITIVANJA**

##### **POGLAVLJE I**

##### **PRE-KLINIČKI ZAHTEVI**

Pre-kliničke studije su potrebne da se potvrdi farmakološki uticaj i održivost proizvoda.

## **A. Farmakologija**

### **A.1 Farmakodinamika**

Farmakodinamičke studije biće praćene sa dva odvojena pristupa:

Prvo, mora da se adekvatno opisuje mehanizam uticaja i farmakološki efekti na kojima se zasniva primena u praksi.

Rezultati se izražavaju kvantitativno (koristeći, npr. krivulje u efekt doze, krivulje u efekt vremena itd.) i prema mogućnosti aktivnost supstance u kojoj se zna njeno dejstvo. Ako je supstanca proglašena da je efikasnija, mora se pokazati razlika da je ona statistički značajnija.

Drugo, ispitivač će dati opštu farmakološku procenu aktivnog sastojka, sa posebnim osvrtom na mogućnost neželjenih efekata. Generalno, biće ispitano glavno dejstvo.

Ispitivač će ispitati način davanja, formulaciju itd. u farmakološkoj aktivnosti aktivnog sastojka.

Intenziviraće se ispitivanja tako da približavanje preporučenih doza koje su odgovorne da daju efekte.

Eksperimentalne tehnike, sve dok se ne radi o standardnim procedurama će biti detaljno opisane tako da im se omogući da se ponove, a zatim će ispitivač utvrditi njihovu valjanost. Eksperimentalni rezultati će biti jasno prikazani i za određene vrste ispitivanja kao i navesti njihovo statističko značenje.

Samo u opravdanim slučajevima, treba istražiti sve promene kvantitativnih reakcija koje dolaze iz ponovnog davanja supstance.

Do kombinacije VMP može doći zbog farmakoloških pretpostavki ili kliničkih indikacija. U prvom slučaju, farmakodinamičke i farmakokinetičke studije će ukazati one interakcije koje bi mogle sačinjavati samu kombinaciju vrednosti u kliničkoj upotrebi.

U drugom slučaju gde naučno opravdanje za zdravstvenu kombinaciju je upoznata putem kliničkih eksperimenata, istraživanje će utvrditi ukoliko očekivani efekti od kombinacije mogu se ukazati na životinje i barem, da značaj neželjenih efekata bude kontrolisan. Ukoliko kombinacija sadrži nove aktivne supstance, prethodna treba da bude detaljno ispitana.

### **A.2 Farmakokinetika**

Osnovna farmakokinetička informacija u vezi nove aktivne supstance je generalno korisna u kliničkom smislu.

Farmakokinetički ciljevi mogu biti podeljeni na glavna područja:

- deskriptivne farmakokinetike koje vode ka proceni osnovnih parametara kao što su čišćenje tela, zapremina(e), distribucija, vreme boravka, itd.
- upotreba ovih parametara radi istraživanja odnosa između režima doziranja, koncentracije plazme i tkiva kao i farmakoloških, terapijskih i toksičnih efekata.

Farmakokinetičke studije kod vrsta namenjene za ispitivanje po pravilu su potrebne kako bi se koristili lekovi sa što je moguće većom efikasnošću i sigurnošću. Posebno, takve studije su korisne da pomognu lekaru u uspostavljanju režima doziranja (način i mesto primene, doza, vremenski razmak doze, broj primena, itd.) i da usvoji režime doziranja prema određenim varijablama stanovništva (npr. starost, bolest).

Takve studije mogu biti efikasnije u broju životinja i generalno pružaju više informacija od klasičnih studija titracije doza.

U slučaju novih kombinacija poznatih supstanci koje su ispitivane u skladu sa odredbama ovog Uputstva, farmakokinetičke studije mešoviti kombinacija se ne zahtevaju, ako se mogu opravdati da primena aktivnog sastojka, kao mešovita kombinacija ne menja njihove farmakokinetičke osobine.

#### A.2.1. Bioraposlživost / bioekvivalencija

Potrebne studije biorapoloživosti će se sprovoditi radi potvrđivanja bioekvivalencije:

- kada uporedimo preformulisani proizvod sa postojećim,
- kada uporedimo novu metodu ili novi način primene sa onim koji je stvoren.

#### **B. Tolerancija kod životinja namenjenih za ispitivanje**

Cilj ove studije koja će biti sprovedena na svim životinjskim vrstama, kojima je namenjen medicinski proizvod, ima za cilj da proceni lokalnu i opštu toleranciju na svim životinjskim vrstama kako bismo procenili tolerisanu dozu i kako bismo saznali adekvatne granice sigurnosti kao i kliničke simptome ne-tolerancije, i to koristeći preporučeni način ili načine, koliko se to može postići povećanjem terapijske doze i trajanja lečenja. Izveštaj o eksperimentu će sadržavati što je više moguće detalja o očekivanim farmakološkim efektima kao i neželjenim efektima, ovo poslednje se procenjuje zbog činjenice da korišćene životinje mogu imati vrlo visoku vrednost.

VMP će se primenjivati najmanje putem preporučenog načina za primenu.

#### **C. Otpornost**

Informacije u nepredviđenom slučaju rezistentnih organizama su potrebne ako se VMP koristi za sprečavanje ili lečenje zaraznih bolesti ili manifestacija parazita kod životinja.

## **POGLAVLJE II**

### **Klinički zahtevi**

#### **1. Opšta načela**

Ciljevi kliničkih eksperimenata treba da pokažu ili dokažu efekat VMP, posle davanja preporučene doze, da specificiraju njegove indikacije i kontraindikacije prema vrstama, starosti, rasi, polu, uputstva za upotrebu, neželjene efekte koji mogu uticati na njegovu sigurnost i toleranciju u normalnim uslovima korišćenja.

Osim u opravdanim slučajevima klinički eksperimenti se vrše na kontrolnim životinjama (kontrolisani klinički eksperimenti). Dobijeni efekat treba uporediti sa efektom „placebo“ ili bez lečenja i efektom dozvoljenog medicinskog proizvoda poznatog sa terapijskom vrednošću. Svi dobijeni rezultati će biti prijavljeni, bez obzira jesu li su pozitivni ili negativni.

Biće specificirane korišćene metode za određivanje dijagnoze, rezultati će imati za cilj korišćenje kvantitativnih i kvalitativnih kliničkih kriterijuma. Adekvatne statističke metode će biti korišćene i obrazložene.

U slučaju Veterinarsko medicinskog proizvoda, koji je po principu namenjen za upotrebu kao odgoj (oplodnja), posebnu pažnju treba posvetiti:

- proizvodnji životinje,
- kvalitetu proizvoda životinje (organoleptičkim, nutritivnim, tehnološkim i higijenskim kvalitetima),
- efikasnosti hranjenja i rasta životinje,

- ukupnom zdravstvenom stanju životinje.

Eksperimentalni podaci će biti potvrđeni podacima dobijenim u praktičnim terenskim uslovima.

U pogledu posebnih terapijskih indikacija, aplikant može ukazati na to da je nemoguće da obezbedi detaljne podatke o terapijskom efektu jer:

- a) indikacije namenjenog dotičnog VMP-a retko se pojavljuju, ne može se očekivati od aplikanta da obezbedi detaljne dokaze;
- b) u postojećem stanju naučnih znanja, ne mogu se obezbediti detaljne informacije;

Dozvola za marketing može se dati samo pod sledećim uslovima:

- (a) Dotični VMP se može dati samo uz veterinarski recept a u određenim slučajevima, da se primenjuje samo pod strogim nadzorom veterinara;
- (b) dopuna pakovanja i svaka druga informacija treba da skrene pažnju veterinara u određenim slučajevima da dostupni detaljni izveštaji o dotičnom VMP-u pitanju još nisu kompletni.

## **2. Sprovođenje eksperimenata**

Svi veterinarski klinički eksperimenti će biti preduzeti u skladu sa svim protokolarnim detaljima, koji će biti registrovani u pisanoj formi pre početka eksperimenta. Briga za eksperimentalne životinje će biti predmet veterinarskog nadzora i u potpunosti će se uzeti u obzir prilikom razlaganja protokola eksperimenta i tokom celog izvođenja eksperimenta.

Prve utvrđene sistematske procedure u pisanoj formi za organizovanje, izvođenje, prikupljanje podataka, dokumentovanje i proveru zahtevanog kliničkog eksperimenta. Pre početka bilo kojeg eksperimenta koristiti informisani pristanak vlasnika životinja da se koriste u eksperimentu pribaviti i dokumentovati, posebno će vlasnik životinja biti pismeno obavešten o posledicama učešća u eksperimentu i o kasnijem odlaganju lečenih životinja ili dobijanju hrane od lečenih životinja. Ova kopija obaveštenja datirana od vlasnika životinja će biti unesena u dokumentaciju eksperimenta.

U svim slučajevima reči o upotrebi veterinarskog medicinskog eksperimenta će se uočljivo i neizbrisivo prikazivati na etiketi.

## **POGLAVLJE III**

Podaci i dokumenti.

Kao i u svakom naučnom radu, dosije o efikasnosti će sadržati uvod koji definiše predmet praćen sa bilo kojom korisnom bibliografskom dokumentacijom.

Sva pre-klinička i klinička dokumentacija treba biti dovoljno detaljna kako bi se omogućila objektivna procena. Sve studije i eksperimente treba prijaviti bez obzira jesu li su povoljni ili nepovoljni za aplikanta.

### **1. Izveštaji o pre-kliničkim zapažanjima**

Kad god je to moguće, podneće se detaljni izveštaji o rezultatima:

- (a) ispitivanja koja pokazuju farmakološko delovanje;
- b) ispitivanja koja pokazuju farmakološke mehanizme, naglašavajući terapeutske efekte;
- c) ispitivanja koja pokazuju glavne farmakokinetičke procese.

Ukoliko bi se dobili neočekivani rezultati tokom ispitivanja, treba ih detaljno opisati. Sledeći detaljni izveštaji trebaju obezbediti u svim pre-kliničkim studijama:

- a) sažetak;
  - b) detaljan eksperimentalni protokol koji daje opis korišćenih metoda, aparata i materijala, detalji poput vrste, starosti, težine, pola, broja, rase ili porekla životinja, identifikacije životinja, doze, načina i raspored davanja;
  - c) statističke analize rezultata, gde je to prikladno;
  - d) objektivna diskusija o dobijenim rezultatima, što dovodi do zaključaka o sigurnosti i efikasnosti proizvoda.
- Potpuno ili delimično ostavljanje po strani ovih podataka treba objašnjavati.

### **2.1 Izveštaji o zapažanjima tokom kliničkih ispitivanja**

Svaki ispitivač će popuniti detaljne podatke lista pojedinačnog izveštaja- u slučaju pojedinačnog lečenja kao i list kolektivnog izveštaja u slučaju kolektivnog lečenja.

Popunjeni izveštaji će imati sledeći oblik:

- a) ime, adresa, funkcija i kvalifikacije odgovorne osobe;
- b) mesto i datum lečenja, ime i adresa vlasnika životinja;
- c) detalji protokola eksperimenta, koji daju opis korišćenih metoda, uključujući metode slučaja i one istraživanja, detalji kao što je način davanja, raspored davanja doze, identifikacija eksperimentalnih životinja, vrste, rase, starost, težina, pol i fiziološki status;
- d) način uzgoja i ishrane, navodeći sastav hrane i njenu prirodu, količinu i aditive u hrani;
- e) anamneza slučaja (što je moguće potpunija), slučaj i tok sadašnje bolesti;
- f) dijagnoze i korišćena sredstva,
- g) simptomi i težina bolesti, po mogućstvu prema konvencionalnim (tradicionalnim) kriterijumima;
- h) precizna identifikacija formulacije kliničkog eksperimenta korišćenog u eksperimentu;
- i) doziranje VMP, metoda, način i učestalost primene i prethodne mere ukoliko su preduzete tokom primene (trajanje ubrizgavanja itd.);
- j) trajanje lečenja i naredni period zapažanja;
- k) svi detalji koji se odnose na VMP (osim onih u studiji) koji su davani tokom perioda ispitivanja, čak pre ili konkurentno sa ispitivanjem proizvoda, a kasnije i detalje zapažane interakcije,
- l) svi rezultati kliničkog eksperimenata (uključujući nepovoljne ili negativne rezultate), uz potpunu izjavu kliničkih zapažanja i rezultata objektivnih ispitivanja aktivnosti (laboratorijske analize, fiziološka ispitivanja) - koji su potrebni za procenu aplikacije, treba navesti tehnike koje su korišćene kao i svaku značajnu promenu u objašnjenim rezultatima (npr. metoda neslaganja, neslaganje između pojedinaca i efikasnost leka, prikazivanje farmakodinamičkog efekta na životinje neće biti dovoljna u opravdanosti zaključaka o dotičnom terapijskom efektu);
- m) svi detaljni izveštaji, kao i ne-namenjeni efekti, bez obzira jesu li su opasni ili ne, i mere preduzete kod posledica, odnos uzrok-posledica, po mogućstvu treba ispitivati;
- n) efekat na prinos životinja (npr. proizvodnja mleka, jaja i reproduktivne funkcije);
- o) efekti na kvalitet prehrambenih artikala dobijenih od lečenih životinja, naročito u slučaju medicinskih proizvoda namenjenih za poboljšanje,

p) zaključak za svaki slučaj ili dotična kolektivna lečenja. Zanemarivanje jedne ili više stavki a) do p) treba opravdati. Osoba odgovorna za stavljanje veterinarskih lekova u promet na tržište će sklopiti sve potrebne sporazume za obezbeđivanje originalnih dokumenata za stvaranje baze podataka i da ti podaci će biti čuvani najmanje pet godina nakon što proizvod više nije pribavio dozvolu.

## **2.2 Sažetak i zaključci kliničkih zapažanja**

Što se tiče svakog kliničkog eksperimenta, zapažanja će biti sažeta kao koncept njihovih eksperimenata i rezultata, detaljno navodeći:

a) broj kontrola i broj lečenih životinja i to pojedinačno i kolektivno, sa neuspesima prema vrstama, rasi, vrsti životinje, starosti i polu,

b) broj životinja povlačenje pre vremena iz eksperimenta kao i razloge za takvo povlačenje;

c) u slučaju kontrole životinja ukoliko one:

- nisu izlečene;

- primile su lek za umirenje;

- primile su neki drugi dozvoljeni medicinski proizvod sa poznatim efektom;

- primile su aktivan sastojak koji se istražuje u različitoj formulaciji ili na druge načine;

d) učestalost zapaženih neželjenih efekata;

e) zapažanja koja utiču na učinak (npr. proizvodnju jaja, proizvodnju mleka, reproduktivnu funkciju i kvalitet hrane);

f) detalji koji se odnose na ispitivanjima životinja koje mogu biti izložene povećanju rizika, prema njihovoj starosti, načinu uzgoja ili hranjenja ili cilj za koji su namenjene ili životinje, fiziološki ili patološki uslovi kojih zahtevaju posebno interesovanje;

g) statistička procena rezultata kada se to zahteva programom ispitivanja.

Na kraju, ispitivač će izraditi opšte zaključke iz eksperimentalne evidencije, izražavajući svoje mišljenje o sigurnosti VMP-a, pod predloženim uslovima upotrebe, njegovim terapijskim efektom i sve korisne informacije u vezi indikacija, kontraindikacija, doziranja i prosečnog trajanja lečenja i po potrebi, zapažene interakcije sa drugim medicinskim proizvodima ili aditivima za hranu kao i neku posebnu prethodnu meru tokom lečenja i klinički simptomi predoziranja.

U slučaju kombinacija fiksnih proizvoda, ispitivač takođe treba da izvuče zaključke u vezi sigurnosti i efikasnosti proizvoda u poređenju sa odvojenom primenom uključenog aktivnog sastojka.

## **3. Konačni izveštaj stručnjaka**

Konačni izveštaj stručnjaka će obezbediti detaljne analize kritičnih analiza svih pre-kliničkih i kliničkih dokumenata, u rasvetljavanju stanja naučnih saznanja u vreme apliciranja, podneti zajedno sa detaljnim sažetkom rezultata ispitivanja i eksperimenata predstavljenih u preciznim bibliografskim referencama.

### **Zahtevi za imunološke VMP-e**

Ne dovodeći u pitanje posebne propise za kontrolu i iskorenjivanje bolesti životinja, na imunološke VMP-w se primenjuju sledeći zahtevi:

## **DEO 4**

### **Sažetak dosijea**

#### **A. ADMINISTRATIVNI PODACI**

Imunološki VMP, koji je predmet apliciranja, će biti identifikovan nazivom i nazivom sastojka zajedno sa jačinom i farmaceutskim oblikom, metodom i načinom primene i opisom prezentacije konačne prodaje proizvoda.

Daće se ime i adresa aplikanta zajedno sa imenom i adresom proizvođača i položaj uključen u raznim fazama proizvodnje uključujući proizvođača gotovog proizvoda i proizvođače aktivnog sastojka a prema potrebi ime i adresa uvoznika.

Aplikant će identifikovati broj i naslove tomova dokumentacije predstavljene u prilog aplikacije i navesti koji su uzorci obezbeđeni, ukoliko postoje.

U prilogu administrativnih podataka će biti kopije dokumenta koje dokazuju da proizvođač je odobren da proizvodi imunološke veterinarske proizvode (sa kratkim opisom zemlje proizvodnje). Štaviše, treba davati spisak organizama korišćenih u zemlji proizvodnje.

Aplikant će predstaviti listu zemalja u kojima je data dozvola.

### **B. SAŽETAK SVOJSTAVA PROIZVODA**

Aplikant će dostaviti sažetak svojstava proizvoda, a pored toga, aplikant će dostavljati jedan ili više uzoraka ili modele prezentacije prodaje imunološkog Veterinarskog medicinskog proizvoda zajedno sa uvođenjem paketa kada se to zahteva.

### **C. IZVEŠTAJI STRUČNJAKA**

Izveštaji stručnjaka treba da obezbede sve aspekte dokumentacije.

Svaki izveštaj stručnjaka će sadržati kritičnu procenu različitih ispitivanja i eksperimenata koji su sprovedeni i izložiće sve relevantne podatke o proceni. Stručnjak će dati svoje mišljenje ukoliko su obezbeđene dovoljne garancije za kvalitet, sigurnost i efikasnost dotičnog proizvoda.

Činjenični sažetak nije dovoljan.

Sve važne beleške biće sažete u prilogu izveštaja stručnjaka, po mogućnosti tabelarno ili grafički prikazane. Izveštaj stručnjaka i sažeci će sadržati tačne reference sa informacijama koje sadrži glavni dokument.

Svaki izveštaj stručnjaka će biti pripremljen od odgovarajuće, iskusne i kvalifikovane osobe. Biće potpisan i staviće se datum od strane stručnjaka i biće priložen izveštaju sa kratkom informacijom o stepenu profesionalne spreme, obuke i radnog iskustva stručnjaka. Treba da se navede stručni odnos stručnjaka sa aplikantom.

### **DEO 5**

### **ANALITIČKA (FIZIČKO-HEMIJSKIH, BIOLOŠKIH, MIKROBIOLOŠKIH) ISPITIVANJA IMUNOLOŠKIH VETERINARSKO MEDICINSKIH PROIZVODA**

Sve korišćene procedure ispitivanja će odgovarati stanju naučnog napretka i biće važeće procedure kako bi se obezbedili rezultati studija provere važnosti.

Sve procedure ispitivanja će biti opisane dovoljno precizno i detaljno kako bi se mogle ponoviti u ispitivanjima kontrole, sprovedena na zahtev nadležnog organa i da svaki korišćeni aparat i posebna oprema, biće opisana u odgovarajućim pojedinostima, po mogućnosti da budu praćeni dijagramom.

Formula laboratorijskih reagenata biće dopunjena po potrebi sa metodom pripreme. U slučaju postupaka ispitivanja uključeni u Evropsku farmakopeju ili farmakopeju trećih zemalja, ovaj opis može biti zamenjen detaljnom referencom na dotičnu farmakopeju.

## **A. DETALJNI KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI IZVEŠTAJI O SASTOJCIMA**

Detaljni izveštaji i dokumenti koji moraju prpratiti aplikaciju za Dozvolu za marketing biće podneseni u skladu sa sledećim zahtevima:

### **1. Detaljni kvalitativni izveštaji**

Detaljni kvalitativni izveštaji o svim sastojcima imunološkog veterinarskog proizvoda podrazumeva definiciju ili opis:

- aktivnog sastojka,
- sastojka pomagala;
- sastojaka rastvarača bez obzira na prirodu i korišćenu količinu, uključujući konzervanse, stabilizatore, materije za bojenje, aromatične supstance, markere itd.
- sastojaka farmaceutskog oblika koji se daje životinjama.

Ovi detaljni izveštaji će biti dopunjeni relevantnim podacima što se tiče kutije (posude), i po potrebi i o načinu zatvaranja sa detaljima opreme sa kojima će se koristiti imunološki Veterinarski medicinski proizvod ili će se davati i što će se isporučiti zajedno sa proizvodom.

Što se tiče supstanci koje dolaze iz Evropske farmakopeje, ili ako nedostaje u nekoj od farmakopeji trećih zemalja, glavni naslov dotične monografije će biti obavezan za sve takve supstance, pozivajući se na dotičnu farmakopeju;

Što se tiče drugih supstanci, međunarodno ne-patentirano ime, preporučeno od strane Svetske zdravstvene organizacije, koje može biti praćeno sa drugim ne-patentiranim imenom ili, u nedostatku istih, tačna naučna oznaka supstance koje nemaju ne-patentirano ime biće opisani u izjavi o tome kako i od čega su pripremljene i, po potrebi, dopunjene i sa bilo kojim drugim detaljima.

### **2. Detaljni kvantitativni izveštaji**

U cilju davanja kvantitativnih izveštaja o aktivnim sastojcima imunološkog veterinarskog proizvoda, potrebno je navesti broj organizama i navesti sadržaj proteina, masa i broj međunarodnih jedinica ili jedinica biološke aktivnosti, čak i sastojaka rastvarača po jedinici doziranja, mase ili zapremine svake od njih, od omogućavanja detalja obezbeđenih u odeljku B, kako sledi.

### **3. Razvoj farmaceutskih proizvoda**

Biće obezbeđeno objašnjenje u vezi sastava sastojaka i kutija dopunjenih naučnim podacima o razvoju farmaceutskih proizvoda. Prijaviti višak uz obrazloženje i demonstrirati efikasnost sistema očuvanja.

## **B. OPIS METODA PRIPREMANJA GOTOVOG PROIZVODA**

Opis metode pripreme koja prati aplikaciju za Dozvolu za marketing biće izrađen na način koji daje adekvatan opis prirode korišćenih operacija. U ovom cilju opis će uključivati najmanje različite etape proizvodnje (uključujući postupke prečišćavanja) tako da se može proceniti reproduktivnost procedura proizvodnje i opasnosti štetnih efekata u gotovom proizvodu, kao što je mikrobiološka kontaminacija.

U slučaju neprekidne proizvodnje:

- svi detalji o prethodnim merama preduzetim kako bi se osigurala homogenost i usklađenost za svaku grupu gotovog proizvoda,
- upućivanje na supstance koje se ne mogu pokrivati u proizvodnoj liniji,
- detalji o mešanju sa detaljnim kvantitativnim izveštajima o svim korišćenim supstancama,



- izjava o fazi proizvodnje za koju je u procesima ispitivanje kontrole da je obavljeno uzimanje uzorka.

### **C. PROIZVOD I KONTROLA POLAZNIH MATERIJALA**

Sa polaznim materijalima podrazumevamo sve komponente koje se koriste u proizvodnji veterinarskog imunološkog proizvoda. Sredina kulture, koja se koristi za proizvodnju aktivnog sastojaka smatraju se jedini polazni materijal. U slučaju kada:

— Neopisani aktivni sastojci u farmakopeji ili aktivni sastojak opisan u farmakopeji, prilikom pripreme metodom odgovornosti da ostaju bez nepomenute nečistoće u farmakopskoj monografiji i za koju monografiju je neadekvatan za kontrolu njenog kvaliteta koji je proizveden od lica različita od aplikanta, kasnije se može uređivati detaljni opis metode proizvodnje, kontrola kvaliteta tokom proizvodnje i validnost procesa da se direktno popunjava nadležnom organu od proizvođača aktivnog sastojaka. Ukoliko proizvođač obezbedi aplikantu sve informacije koje će mu biti potrebne za preuzimanje odgovornosti kasnije za medicinski proizvod. Proizvođač će pismeno potvrditi aplikantu da će obezbediti konzistentnost za svaku grupu i da neće promeniti proces proizvodnje ili specifikacije bez prethodnog obaveštenja aplikanta. Detaljni dokumenti i izveštaji koji podržavaju aplikaciju za takve promene biće popunjeni od strane nadležnih organa.

#### **1. Polazni materijali navedeni u farmakopeji**

Monografije farmakopeje će biti primenjene na sve supstance koje se nalaze u njemu.

Što se tiče drugih supstanci, svaka država može zahtevati da posmatra svoju nacionalnu farmakopeju u vezi sa proizvodima koji su proizvedeni na svojoj teritoriji. Nadležni organi obaveštavaju odgovorne organe, o dotičnoj farmakopeji. Lice odgovorno za plasiranje proizvoda na promet će osigurati organima te farmakopeje podatke o navodnoj nedovoljnosti i o dodatnim primenjenim specifikacijama.

U slučajevima kada polazni materijal nije opisan u Evropskoj farmakopeji, može se prihvatiti usklađenost sa monografijom farmakopeje treće zemlje. U takvim slučajevima aplikant će priložiti kopiju monografije i prema potrebi dodati validnost procedura ispitivanja koja se nalaze u monografiji a prema potrebi i prevod. O aktivnim sastojcima biće prikazana demonstracija odgovarajuće mogućnosti monografije za kontrolu njihovog kvaliteta.

#### **2. Polazni materijali koji nisu obuhvaćeni u farmakopeji**

##### **2.1 Polazni materijali biološkog porekla**

Opis će se dati u obliku monografije.

Kad god je moguće proizvodnja vakcine se zasniva na sistemu parcele semena i stvorenim depozitima ćelija. Za proizvodnju veterinarskih imunoloških proizvoda koji sadrže serum biće navedeno poreklo, opšte zdravstveno stanje i imunološki status proizvodnih životinja, definirani bazeni izvornih materijala će se koristiti.

Poreklo i istorijat polaznih materijala će se opisati i dokumentovati. U promenljivim slučajevima genetskih polaznih materijala, ova informacija će sadržati podatke kao što su: opis polaznih ćelija ili poreklo, izrada ekspresionog vektora (ime, poreklo, funkcija, podsticaj povećanja i drugi regulatorni elementi), Kontrola niza DNK-a ili RNK-a efikasno umetnuta u podsticaju oligonukleotidicije vektora protoplazme korišćene u ćelijama u izbrisanim ili dodatim genima, biološkim svojstvima konačne izgradnje gena izražene u kopiranom broju i biološkoj stabilnosti.

Materijali semena, uključujući i depozite ćelija i osnovni serum za proizvodnju anti-seruma će se ispitivati za identifikaciju spoljnih agenata.

Biće obezbeđene informacije o svim supstancama biološkog porekla u svakoj fazi procedure proizvodnje. Informacija će uključiti:

- podatke o poreklu materijala,
- podatke o bilo kojoj preradi, čišćenju i primenjene pasivnosti sa svim podacima o validnosti u ovim procesima i kontrolama tokom procesa,
- podatke o ispitivanjima o vršenoj kontaminaciji u svakoj grupi supstance.

Ukoliko se otkrije prisustvo spoljnih agenata ili se sumnja na njih, odgovarajući materijal će se baciti ili koristiti u posebnim okolnostima, samo kada dalja prerada proizvoda obezbeđuje njihovu eliminaciju i deaktiviranje tih spoljnih agenata šta treba i prikazivati.

Kada se koriste depoziti ćelije, treba predstaviti sva svojstva koje ostaju nepromenjene do najvišeg nivoa prelaska koji se koristi za proizvodnju.

O živim i ne-štetnim vakcinama trebaju se dati svojstva stabilnosti ne-oštećenja semena. Kada se zahteva, uzroci bioloških polaznih materijala ili reagenata korišćeni u procedurama ispitivanja treba osigurati da nadležnom organu omogućava da se reguliše primena kontrolnih ispitivanja.

## **2.2 Polazni materijali koji nisu biološkog porekla**

Opis u obliku monografije će se dati u sledećim poglavljima:

- Naziv polaznog materijala koji zadovoljava zahteve tačke 2. stava A će se dopuniti bilo kojim tržišnim ili naučnim sinonimom,
  - Opis polaznog materijala sastavljenog u obliku sličnom onom korišćenim u opisnom članku u farmakopeji.
  - Funkcije polaznog materijala,
  - Metode identifikacije,
  - Opisati čistoću u odnosu na ukupnu količinu predviđene nečistoće, posebno onih koje mogu imati štetan efekat i po potrebi na one koje upućuje aplikacija što u protivnom može uticati na stabilnost medicinskog proizvoda ili da iskriviti analitičke rezultate.
- Biće obezbeđen kratak opis o vršenim ispitivanjima, za stvaranje čistoće svake grupe polaznog materijala.
- Neka od predviđenih posebnih mera i po potrebi da se navede i trajanje skladištenja.

## **D. ISPITIVANJA KONTROLE TOKOM PROIZVODNJE**

1. Detaljni dokumenti i izveštaji koji prate aplikaciju za Dozvolu za marketing, će obuhvatiti i detaljne izveštaje koji se nadovezuju sa kontrolnim ispitivanjima koji se vrše na među proizvode, sa ciljem provere usklađenosti procesa proizvodnje i gotovog proizvoda.
2. Za neaktivne ili otrovne vakcine, trovanje ili njihova neaktivnost će se ispitivati tokom svakog toka procesa proizvodnje neposredno nakon procesa trovanja ili deaktivizacije.

## **E. KONTROLA ISPITIVANJA U GOTOVIM PROIZVODIMA**

Dokumenti i izveštaji koji su priloženi aplikaciji za Dozvolu za marketing će sadržati izveštaje koji se nadovezuju sa ispitivanjima kontrole u gotovom proizvodu. Prema potrebi postoje monografije ukoliko procedure i granice ispitivanja su druge od onih navedenih u monografijama Evropske farmakopije, u slučaju neuspeha ove –koristiti Farmakopeju država koje nisu članice EU-a, ali treba dati dokaz da gotovi proizvod je ispitan u skladu sa tim monografijama i da ispunjavaju zahteve kvaliteta te farmakopije o dotičnom farmaceutskom obliku. Aplikacija za Dozvolu za marketing će navesti ona ispitivanja koja su vršena u reprezentativnim uzorcima za svaku grupu gotovog proizvoda. Učestalost ispitivanja koji nisu vršeni u svakoj grupi treba se naglasiti i pokazati dozvoljene granice.

### **1. Opšta svojstva gotovog proizvoda**

Određena ispitivanja opštih svojstava će biti obuhvaćeni između ispitivanja u gotovom proizvodu, čak iako su vršene tokom procesa proizvodnje. Kada god se vrše ova ispitivanja koja se odnose na prosečnu masu kao i odstupanja u mehaničkim, hemijskim, fizičkim ili mikrobiološkim ispitivanjima, fizička svojstva kao što su gustina, pH, indeks prelamanja itd. Za svaku od ovih svojstava da se stvaraju specifikacije sa zahtevanim granicama pouzdanosti od strane aplikanta, u svakom pojedinačnom slučaju.

## **2. Identifikacija i analiza aktivnog (ih) sastojaka**

Za sva ispitivanja biće određen opis i tehnike za analizu gotovog proizvoda, uz dovoljno preciznih detalja kako bi se mogli reprodukovati bez teškoća

Analiza biološke aktivnosti sastoj(a)ka će se vršiti čak i na reprezentativnom uzorku iz grupe proizvodnje ili u broju jedinice doziranja pojedinačno analizirani.

Takođe, po potrebi će se obaviti specifična ispitivanja za identifikaciju. U određenim izuzetnim slučajevima, gde analiza aktivnih sastojaka je u velikom broju ili su prisutni u veoma malim količinama zahteva složeno i teško istraživanje koje je teško za sprovođenje što se tiče grupe proizvodnje. Analiza jednog ili više aktivnih sastojaka u gotovom proizvodu može biti izostavljena, pod uslovima koji navode da se takve analize su vršene u među fazama što je moguće kasnije u procesu proizvodnje. Ovo olakšavanje se ne može proširiti u svojstvima dotičnih supstanci. Ova pojednostavljena tehnika će biti dopunjena metodom kvantitativne procene koja omogućava nadležnom organu da potvrdi taj imunološki VMP u skladu je sa svojom formulom i nakon puštanja u promet.

## **3. Identifikacija i analiza pomagala**

Koliko god je to moguće procedura ispitivanja, količina i priroda pomagala i njihovih sastojaka će se proveriti u gotovom proizvodu.

## **4. Identifikacija i analiza sastojaka rastvora**

Koliko god je potrebno, rastvarač(i) će najmanje podvrgnuti identifikacionim ispitivanjima.

Ispitivanje donje i gornje granice biće obavezno u pogledu faktora skladištenja, a ispitivanje gornje granice za bilo koji drugi sastojak rastvora odgovoran za rast protiv reakcija će biti obavezno.

## **5. Ispitivanje sigurnosti**

Pored rezultata ispitivanja podnetim u skladu sa Delom 7. ovog priloga, takođe će biti predstavljeni i detaljni izveštaji o ispitivanju sigurnosti. Biće poželjno da ova ispitivanja budu studije predoziranja koji se vrše najmanje u jednoj od najosetljivijih vrsta za eksperiment a najmanje u preporučenoj metodi davanja što uzrokuje najveći rizik.

## **6. Ispitivanja sterilnosti i čistoće**

Biće vršeni odgovarajuća ispitivanja za pokazivanje odsustvo kontaminacije od spoljašnjih agenata ili drugih supstanci prema prirodi veterinarskog imunološkog medicinskog proizvoda, metode i uslova pripreme.

## **7. Pasivnost**

Kada se primenjuje, treba vršiti ispitivanje provere gotovog proizvoda.

## **8. Vlažnost ostataka**

Svaka grupa **liofiliziranih** proizvoda treba da se ispita za vlažnost ostataka.

## **9. Doslednost iz grupe u grupu**

Da bi se osiguralo da efikasnost proizvoda može se reprodukovati iz grupe u grupu i se dokaže usklađenost sa specifikacijama, ispitivanje jačine na osnovu metoda *in vitro* ili *in vivo*, uključujući i potrebne odgovarajuće materijale kad god da je to moguće vršenih u svakoj konačnoj veličini ili svakoj grupi gotovog proizvoda, uz neophodne granice pouzdanosti, u izuzetnim okolnostima, ispitivanje jačine može se vršiti u među fazi i što je moguće kasnije u procesu proizvodnje.

### **F. ISPITIVANJE STABILNOSTI**

Detaljni dokumenti i izveštaji koji se prilože aplikaciji za Dozvolu za marketing, biće podneseni se u skladu sa sledećim zahtevima:

- Daće se opis preduzetih ispitivanja za održavanje roka upotrebe, koji se predlaže od aplikanta. Ova ispitivanja će biti stvarne studije, i biće vršene u dovoljnom broju proizvedenih grupa, u skladu sa opisanim procesom proizvodnje i u proizvodima koji se čuvaju u konačnoj(nim) kutiji(jama).

Ova ispitivanja uključuju biološka i fizičko-hemijska ispitivanja stabilnosti.

- Zaključci će sadržati rezultate analize, koji opravdavaju predloženi rok upotrebe i uslove skladištenja.

- U slučaju da se proizvodi koriste u hrani za stoku, takođe treba dati informacije koje su potrebne za rok upotrebe proizvoda, u različitim fazama mešanja - kada se mešaju u skladu sa preporučenim uputstvima.

Kad se zahteva da gotovi proizvod ponovo sastavi pre upotrebe, zahteva se predloženi rok upotrebe sastavljenog proizvoda prema preporuci. Podaci koji podržavaju predloženi rok upotrebe biće dostavljeni za novi sastavljeni proizvod.

## **DEO 6.**

### **ISPITIVANJE SIGURNOSTI**

#### **A. UVOD**

1. Ispitivanja sigurnosti će ukazati na moguće rizike iz imunološkog veterinarskog medicinskog proizvoda, koji može da se javlja pod predloženim uslovima korišćenja u životinje. To će biti procenjeno u odnosu na potencijalne koristi proizvoda.

Tamo gde imunološki veterinarski medicinski proizvod je sastavljen od živih organizama, a naročito onih koji se mogu dobiti od vakcinisanih, nevakcinisanih životinja iste vrste ili bilo koje druge izložene vrste, treba se proceniti mogući rizik.

#### **B. OPŠTI ZAHTEVI**

1. Ispitivanja sigurnosti će se vršiti na eksperimentalne vrste.

2. Doza koja će se koristiti će biti količina proizvoda koja se preporučuje za upotrebu i koja sadrži jačinu za koju je aplikacija podneta.

3. Uzorak korišćen za ispitivanje sigurnosti biće uzet iz grupe ili grupa proizvedene prema opisanim procesom proizvodnje u aplikaciji za Dozvolu za marketing.

#### **C. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA**

##### **1. Sigurnost davanja jedne doze**

Imunološki Veterinarski medicinski proizvod će se dati prema preporučenoj dozi i načinu davanja za svaku vrstu i kategoriju za koju je namenjena za upotrebu, uključujući i mlade životinje. Životinje će se zapažati i pregledavati za znakove sistematskih i lokalnih reakcija. Prema potrebi, ove studije će obuhvatiti makro i mikroskopske preglede nakon uboda na mestu ubrizgavanja. Drugi kriterijumi kao što su rektalna temperatura i merenja učinka takođe će biti zabeleženi. Životinje će biti praćene i pregledane sve dok ne bude očekivanih reakcija, ali u svim slučajevima period praćenja i pregleda će biti najmanje 14. dana nakon davanja doze.

## **2. Sigurnost davanja prevelike doze**

Prevelika doza Imunološko veterinarsko medicinskog proizvoda davaće se na svakom od preporučenih načina davanja životinjama najosetljivijih kategorija eksperimentalnih vrsta. Životinje će biti praćene i pregledane za znake sistematskih i lokalnih reakcija.

Drugi objektivni kriterijumi će biti zabeleženi kao što je rektalna temperatura i merenje učinka. Životinje će biti praćene i pregledane najmanje 14. dana nakon davanja doze.

## **3. Sigurnost ponovljenog davanja jedne doze**

Ponovljeno davanje jedne doze može se tražiti da bi se otkrili suprotni efekti - uključeni u takvo davanje.

Ova ispitivanja će se vršiti na najosetljivije kategorije eksperimentalnih vrsta koristeći preporučeni način primene. Životinje će se pratiti i pregledati najmanje 14. dana nakon davanja poslednje doze na znakove sistematskih i lokalnih reakcija. Drugi objektivni kriterijum biće registrovan kao što je rektalna temperatura i merenja učinka.

## **4. Ispitivanja reproduktivnog učinka**

Ispitivanje reproduktivnog učinka će se smatrati kada podaci govore da je polazni materijal iz koga je dobijen proizvod može biti faktor potencijalnog rizika. Reproductivni učinak mužjaka i ženki ne-oplodnih i oplodnih, biće ispitan sa preporučenom dozom i svakim preporučenim načinom davanja doze. Potom će se istražiti štetni efekti na potomstvo a takođe će se istražiti teratogeni efekti i pobačaj.

Ove studije mogu sačiniti deo studija sigurnosti opisanih u stavu 1. gore.

## **5. Ispitivanja imunoloških funkcija**

Kada Imunološki veterinarsko medicinski proizvod može imati suprotan efekat, imuni odgovor vakcinisane životinje ili potomaka životinje, treba vršiti odgovarajuća ispitivanja imunoloških funkcija.

## **6. Posebni zahtevi za žive vakcine**

### **6.1 Širenje jačine vakcine**

Širenje jačine vakcine od vakcinisanih eksperimentalnih životinja na ne-vakcinisane eksperimentalne životinje treba istražiti koristeći preporučenu način davanja doze koja je navodno ishodila na širenje. Takođe može biti potrebno istraživanje širenja kod ne-eksperimentalnih vrsta koje mogu biti veoma osetljive na jačinu žive vakcine.

### **6.2 Širenje u vakcinisanu životinju**

Izmet, mokraća, mleko, jaja, izlučevine iz usta i nosa kao i druge izlučevine biće ispitivane o prisustvu organizama. Može se tražiti i studije širenja jačine vakcine u telo, uz posebnu pažnju posvećenu na poželjno mesto ponavljanja organizma. U slučaju živih vakcina za zoonotične bolesti biće preduzete za životinje od kojih se dobija hrana..

### **6.3 Povratak virulencije u razblažene vakcine**

Povratak virulencije će se istraživati materijalnim oblikom prelaznog nivoa koji je veoma malo razblažen između kontrolisanog semena i gotovog proizvoda. Prva vakcinacija se primenjuje upotrebom preporučene metode davanja doze koja izgleda će uzrokovati povratak virulencije.

Treba preduzeti najmanje pet serija prelaska kroz vrste eksperimentalnih životinja. Tamo gde to nije tehnički moguće zbog neuspeha organizma za ponavljanje na odgovarajući način, izvršiće se što više mogućih prelaza u eksperimentalnoj vrsti. Prema potrebi, *in vitro* razmnožavanje organizama može se vršiti između prelaza *in vivo*. Prelazi će biti vršeni metodom davanja doze koje treba dovesti do povratka virulencije.

### **6.4 Biološka svojstva jačine vakcine**

Mogu biti potrebna druga ispitivanja za što preciznije utvrđivanje unutrašnjih bioloških svojstava jačine vakcine (npr. neurotropizam).

### **6.5 Ponovna kombinacija ili genomsko re-asortiranje jačine**

Treba razmotriti mogućnost ponovne kombinacije ili genomske ponovne asortiranja sa terenskim ili drugim naprezanjima.

### **7. Ispitivanje ostataka**

Za Imunološki VMP, obično nije potrebo da se vrši ispitivanje ostataka. Međutim, pri upotrebi pomagala i konzervanasa u proizvodnji Imunološko veterinarsko medicinskih proizvoda treba obratiti pažnju na mogućnost pojave ostataka u prehrambenim proizvodima. Prema potrebi, ispitivaće se efekti ovih ostataka. Međutim, u slučaju živih vakcina za zoonotične bolesti, utvrđivanje ostataka na mestu ubrizgavanja doze može se zahtevati kao dopuna opisanih ispitivanja u stavu 6.2.

Treba da se daje predlog za period povlačenja i treba razgovarati o usklađenosti u vezi vršenih studija ostataka.

### **8. Interakcije**

Treba navesti sve interakcije sa drugim proizvodima.

## **D. TERENSKJE STUDIJE**

Dok se opravdaju, laboratorijski rezultati će biti dopunjeni potkrepljujućim podacima iz terenskih studija.

## **E. EKOTOKSIČNOST**

Svrha studija o ekotoksičnosti Imunološko veterinarsko medicinskog proizvoda je moguća procena opasnih efekata, čija upotreba može prouzrokovati štetu okolini i identifikaciju mera predostrožnosti koje bi mogle biti potrebne za smanjenje takvih rizika.

Procena ekotoksičnosti biće obavezna za svaku aplikaciju za Dozvolu za marketing za Imunološko veterinarsko medicinski proizvod, od svih dostavljenih aplikacija.

Ova procena se obično obavlja u dve faze.

Prva faza procene će se uvek obaviti. Ispitivač će proceniti potencijalno protezanje izloženosti proizvoda u okruženju, njegovih aktivnih sastojaka ili odgovarajućem metabolitetu uzimajući za osnovu:

- eksperimentalne vrste, predloženu metodu upotrebe (npr. kolektivno ili pojedinačno lečenje životinja);
- načina primene, naročito proizvoda, koji direktno ulazi u ekološki sistem;

- mogućnosti izlučivanja proizvoda, njegovih aktivnih sastojaka ili odgovarajućeg metabolita u životnoj sredini od lečenih životinja kao i protezanje te izlučevine;

- odlaganja neiskorišćenog proizvoda ili otpad.

Tamo gde zaključci prve faze pokazuju moguću izloženost proizvoda u životnoj sredini, aplikant će nastaviti sa drugom fazom i proceniti ekotoksičnost proizvoda. U tu svrhu on će razmotriti trajanje izloženosti proizvoda u životnu sredinu i fizičko-hemijsku, farmakološku i toksikološku informaciju dobijenog od vršenja i drugih zahtevanih ispitivanja i eksperimenata gde će se vršiti dalja ispitivanja proizvoda (tlo, voda, vodeni sistemi, ne-eksperimentalni organizmi).

## **DEO 7.**

### **EKSPERIMENTI O EFIKASNOSTI**

#### **A. UVOD**

1. Svrha eksperimenata opisanih u ovom delu je da se demonstrira ili potvrdi efikasnost Imunološko veterinarsko medicinskog proizvoda. Sve izjave vršene od aplikanta u vezi sastava, efektima i korišćenja proizvoda biće potpuno potkrepljeni rezultatima specifičnih eksperimenata uključenih u aplikaciju za Dozvolu za marketing.

2. Sve veterinarske i kliničke eksperimente treba vršiti u skladu sa protokolima i detaljnim eksperimentima koji će se prethodno pismeno evidentirati pre početka eksperimenta. Briga o eksperimentalnim životinjama treba da bude podvrgnuta veterinarskoj pratnji i biće potpuno uzeta u obzir prilikom procene bilo kog protokola eksperimenta i tokom njene primene.

Potrebna je unapred napisana procedura o organizovanju, ponašanju, prikupljanju podataka ,dokumentiranju i provere kliničkih ispitivanja.

4. Pre početka bilo kog eksperimenta, mora se dobiti saglasnost vlasnika životinja koje se koriste u eksperimentu i koje moraju biti dokumentovana. Vlasnik životinje mora biti pismeno obavešten naročito o posledicama učešća u eksperimentu i naknadnom uklanjanju lečenih životinja ili u dobijanju prehrambenih proizvoda od lečenih životinja. Kopija tog obaveštenja potpisanog od strane vlasnika životinje bit će priložena u dokumentaciji eksperimenta.

#### **B. OPŠTI ZAHTEVI**

1. Izbor vrste vakcine će se opravdati na osnovu epizootičkih podataka.

2. Efikasnost eksperimenata izvršenih u laboratoriji biće kontrolisani eksperimenti, uključujući i kontrolu ne-lečenim životinja.

Svi eksperimenti biće opisani u vrlo preciznim pojedinostima, tako da se mogu ponoviti u kontrolnim eksperimentima izvedenim na zahtev nadležnih organa. Ispitivač će pokazati valjanost svih obuhvaćenih tehnika i svi rezultati će se prikazati što je moguće tačnije.

Svi rezultati treba da se prijave, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni.

3. Efikasnost Imunološkog VMP-a će se pokazati za svaku kategoriju svake eksperimentalne vrste preporučene za vakcinaciju, svaki od preporučenih oblika primene korišćenjem predloženog rasporeda primene. Uticaj antitela stečenih pasivno u efikasnost vakcine biće propisno procenjen. Deklaracije o početku i trajanju zaštite biće dopunjeno podacima iz eksperimenata.

4. Treba pokazati efikasnost svake od polivalentnih komponenti i kombinovanih imunoloških VMP-a. Ukoliko proizvod se preporučuje za kombinovanu upotrebu sa / ili istovremeno sa bilo kojim drugim VMP-om, onda mora se dokazati njihova kompatibilnost.
5. Kad god da je proizvod deo programske šeme vakcinacije gde aplikant predlaže, isti treba da pokaže svoj inicijalni ili pojačavajući efekat ili ulogu doprinosa proizvoda u shemu efikasnosti, ona da se prikazuje kao celina.
6. Doza koja se koristi treba da je iste količine proizvoda koja se preporučuje za upotrebu i koja sadrži najmanju jačinu prikazanu u aplikaciji.
7. Uzorci korišćeni za eksperimente efikasnosti od grupe ili grupa proizvedeni prema procesu proizvodnje opisan u aplikaciji za Dozvolu za marketing.
8. Za davanje dijagnoze Imunološko veterinarsko medicinskih proizvoda koji se primenjuju u životinjama, aplikant će pokazati kako se tumače reakcije proizvoda.

### **C. LABORATORIJSKI EKSPERIMENTI**

1. U principu, prikazivanje efikasnosti će se vršiti pod dobro kontrolisanim laboratorijskim uslovima, sa izazovima nakon primene Imunološko veterinarsko medicinskog proizvoda na eksperimentalne životinje pod preporučenim uslovima za upotrebu. Koliko god je to moguće, pod uslovima pod kojima su se sprovedi izazovi će imitirati prirodne uslove za infekciju, npr. u vezi količine izazovnih organizama i načina primene.
2. Prema mogućnosti imunološki organizam (ćelije, medijalni/humoralni kao i lokalni/ opšti slučajevi imunoglobulina) koji počinje nakon primene Imunološko veterinarsko medicinskog proizvoda na eksperimentalne životinje sa preporučenim načinom primene koje će biti dokumentovane i specificirane.

### **D. TERENSKI EKSPERIMENTI**

1. dok se opravda , rezultati laboratorijskih eksperimenata biće dopunjeni podacima terenskih eksperimenata.
2. kada laboratorijski eksperimenti ne mogu podržati efikasnost, samo učinak terenskih eksperimenata može biti prihvaćen.

## **DEO 8.**

### **DETALJNI IZVEŠTAJI I DOKUMENTI U VEZI ISPITIVANJA SIGURNOSTI I EKSPERIMENTI O EFIKASNOSTI IMUNOLOŠKO VETERINARSKO MEDICINSKIH PROIZVODA**

#### **A. UVOD**

Kao bilo koji naučni rad, dosije sigurnosti i studije efikasnosti će uključivati uvod koji definiše predmet i pokazuje ispitivanja vršena u skladu sa Delovima 7. i 8. a takođe i reference na objavljenu literaturu. Uklanjanje ispitivanja ili eksperimenata pomenutih u Delovima 7. i 8. treba navesti i razmotriti.

#### **B. LABORATORIJSKE STUDIJE**

Za sve studije treba obezbediti:

1. sažetak;
2. naziv organa koji je vršio studije;



3. detaljan protokol eksperimenta koji opisuje korišćene metode, aparate i materijal, detalji kao što su vrsta, rasa ili poreklo životinja, kategorije životinja gde su dobijene, njihov broj i identifikacija, uslovi pod kojima su smešteni i hranjeni (navodeći da nemaju određeni patogen i određena antitela, prirodu i količinu aditiva za hranu), dozu, način, raspored i datume primene, opis korišćenih statističkih metoda;
4. u slučaju kontrole životinja, ako su dobili *placebo* ili nisu bila lečene;
5. sva opšta i pojedina opažanja i dobijeni rezultati (sa prosečnim i standardnim odstupanjima, bez obzira jesu li povoljne ili nepovoljne. Zapise treba dovoljno detaljno opisati da bi se dozvolilo da rezultati procenjuju nezavisno od tumačenja autora. Osnovni podaci će biti prikazani tabelarno. Način ilustracije i pregleda rezultati mogu biti praćeni reproduktivnim snimcima i foto-mikrografima itd.
6. prirodu, učestalost i trajanje zapaženih neželjenih efekata;
7. broj povučenih životinja iz studija i razlozi za takvo povlačenje;
8. statističke analize rezultata, gde kao takva se pozivaju u programu ispitivanja i varijacije unutar podataka;
9. pojava i tok bilo koje postojeće bolesti;
10. svi podaci vezani za VMP (osim proizvoda koji se ispituju), čija je primena potrebna tokom studije;
11. objektivna rasprava o dobijenim rezultatima koji dovode do zaključaka o sigurnosti i efikasnosti proizvoda.

### **C. TERENSKJE STUDIJE**

Detaljni izveštaji u vezi sa terenskim studijama treba da budu dovoljno detaljni kako bi se omogućila objektivna procena. Oni će sadržati sledeće:

1. sažetak;
2. ime, adresu, funkciju i kvalifikacije odgovornog ispitivača;
3. mesto i datum primene, raspored primene, ime i adresu vlasnika životinje;
4. detaljni protokola pitanja, koji opisuju korišćene metode, aparate i materijale, detalje kao što su način primene, raspored primene, doza, kategorija životinja, trajanje posmatranja, serološki odgovori i druga ispitivanja vršena kod životinja nakon davanja VMP-a;
5. u slučaju kontrole životinja ukoliko su primile *placebo* ili nisu bile lečene;
6. identifikaciju i kontrolu lečenih životinja (po potrebi, kolektivno ili pojedinačno) kao što su: vrste, rase ili poreklo, starost, težina, pol i fiziološko stanje;
7. kratak opis načina rasta i ishrane, navodeći prirodu i količinu aditiva sadržanih u hrani;
8. biće navedeni svi izveštaji o zapažanjima, učinku i rezultatima (sa standardnim i prosečnim odstupanjima), pojedinačni podaci kada su se primenila pojedinačna ispitivanja i merenja;
9. sva zapažanja i rezultati studija, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni sa celom izjavom o rezultatima objektivnih ispitivanja aktivnosti zahtevana za procenu proizvoda, da se navedu korišćene tehnike i vidljivost varijacija u pojašnjenim rezultatima;
10. efekat na učinak životinja (npr. proizvodnja jaja, mleka, reproduktivni učinak);
11. broj životinja povučenih sa studija i razlozi za takvo povlačenje;
12. priroda, učestalost i trajanje posmatranih neželjenih efekata;

13. pojava i bilo koja prisutna bolest;
14. svi detalji u vezi medicinskih proizvoda (osim proizvoda pod studijom) koji su primenjeni pre ili istovremeno sa ispitanim proizvodom ili tokom perioda posmatranja, treba dati detalje o zapaženim interakcijama;
15. objektivna diskusija o dobijenim rezultatima koji dovode do zaključaka o sigurnosti i efikasnosti proizvoda.

#### **D. OPŠTI ZAKLJUČCI**

Opšti zaključci trebaju se dati o svim rezultatima vršenih ispitivanja i eksperimenata. Oni će sadržati objektivne rasprave o svim dobijenim rezultatima koji vode do zaključaka o sigurnosti i efikasnosti Imunološko veterinarsko medicinskog proizvoda.