

URDHËR
Nr. 1383, datë 18.12.2025

PËR DISA SHTESA DHE NDRYSHIME NË URDHRIN NR. 370, DATË 29.7.2014,
“PËR MIRATIMIN E RREGULLORES ‘MBI PRODUKTET MJEKËSORE
VETERINARE’”, I NDRYSHUAR

Në mbështetje të nenit 102, pika 4, të Kushtetutës së Republikës së Shqipërisë, nenit 85, pika 1, pikës 3 të nenit 88, pikës 8 të nenit 92, pikës 5 të nenit 92/1; nenit 94 dhe nenit 102, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, të ndryshuar,

URDHËROJ:

I. Në rregulloren bashkëlidhur dhe pjesë përbërëse të urdhrit nr. 370, datë 29.7.2014, “Për miratimin e rregullores “Mbi produktet mjekësore veterinare’”, të ndryshuar, bëhen shtesat dhe ndryshimet, si më poshtë:

1. Pikat 1 dhe 2 të nenit 4, ndryshohen si më poshtë:

“1. Asnjë PMV nuk mund të tregtohet në Republikën e Shqipërisë pa certifikatën e tregtimit, të nënshkruar elektronikisht nga kryetari i Komisionit Shtetëror të PMV-së, në përputhje me pikën 4, të nenit 85, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.

“2. Afati për shqyrtimin e dokumentacionit sipas pikës 1, të nenit 87, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, të ndryshuar, fillon të llogaritet nga data e paraqitjes së kërkesës dhe dosjes së plotë në *e-Albania* duke përfshirë edhe dorëzimin e kampionit të PMV-së, në Laboratorin Shtetëror të Kontrollit Veterinar (LSHKV). Dorëzimi i kampionit të PMV-së në LSHKV bëhet brenda 3 ditëve nga data e aplikimit në *e-Albania*”.

2. Neni 5 ndryshon si më poshtë:

“Certifikata e tregtimit e PM-së që përdoret, në kafshët që prodhojnë ushqime”:

1. Certifikata e tregtimit lëshohet për PMV-të, të cilat përdoren në kafshë që prodhojnë ushqime, përfshirë llojet e familjes së ekuideve kur ato përdoren për qëllime të prodhimit të ushqimeve vetëm nëse përmbajnë substancat aktive farmakologjike, sipas përcaktimeve, në tabelën I, të Urdhrit nr. 991, datë 13.10.2025, “Mbi substancat farmakologjikisht aktive dhe klasifikimin e tyre në lidhje me kufijtë maksimalë të mbetjeve në produktet ushqimore me origjinë shtazore”.

2. Në rast kur ndryshojnë limitet maksimalë të mbetjeve të substancave farmakologjikisht aktive, të cilat sjellin zgjatjen e kohës së pezullimit të medikamentit veterinar, mbajtësi i certifikatës së tregtimit i kërkon Komisionit Shtetëror të PMV-ve ndryshimet përkatëse në certifikatën e tregtimit.

3. Nuk lëshohet certifikatë tregtimi për PMV-të që përdoren në kafshë që prodhojnë ushqime, përfshirë llojet e familjes së ekuideve kur ato përdoren për qëllime të prodhimit të ushqimeve, nëse përmbajnë substancat aktive farmakologjike, sipas përcaktimeve, në tabelën II, të urdhrit nr. 991, datë 13.10.2025, “Mbi substancat farmakologjikisht aktive dhe klasifikimin e tyre në lidhje me kufijtë maksimalë të mbetjeve në produktet ushqimore me origjinë shtazore”.

3. Në nenin 8, fjalët: “Drejtori përgjegjës për veterinarinë në ministri” zëvendësohen nga fjalët, “kryetari i Komisionit Shtetëror të PMV-ve”.

4. Në nenin 10 bëhen ndryshimet si më poshtë:

a) Në pikën 2, fjalët: “anekset I, II ose III, të udhëzimit nr. 15, datë 5.10.2010, “Për limitet maksimalë të mbetjeve për produktet mjekësore veterinarë në ushqimet me origjinë shtazore”, i ndryshuar, zëvendësohen me fjalët: “në tabelën 1, të urdhrit nr. 991, datë 13.10.2025, “Mbi substancat farmakologjikisht aktive dhe klasifikimin e tyre, në lidhje me kufijtë maksimalë të mbetjeve në produktet ushqimore me origjinë shtazore”.

b) Në pikën 3, fjalët: “aneksin II, të udhëzimit nr. 15, datë 5.10.2010, “Për limitet maksimalë të mbetjeve për produktet mjekësore veterinarë në ushqimet me origjinë shtazore”, i ndryshuar, zëvendësohen me fjalët: “tabelën 1, të urdhrit nr. 991, datë 13.10.2025, “Mbi substancat farmakologjikisht aktive dhe klasifikimin e tyre në lidhje me kufijtë maksimalë të mbetjeve në produktet ushqimore me origjinë shtazore”.

5. Në nenin 10/1 shtohet shprehja:

“Është i ndaluar përdorimi në kafshët që prodhojnë ushqim, i produkteve mjekësore veterinarë që përmbajnë antibiotikë me qëllim shfrytëzimin e aftësive anabolizante që përmbajnë këto antibiotikë, gjithashtu, ndalohet përdorimi i antibiotikëve për qëllime profilaktike.”

6. Në nenin 11 bëhen ndryshimet dhe shitesat si më poshtë:

a) Në pikën 3, togfjalëshi: “Dosja dorëzohet në përputhje me aneksin I dhe përmban detyrimisht informacionin e mëposhtëm”, zëvendësohet me togfjalëshin: “Dosja e produktit mjekësor veterinar për të cilin kërkohet certifikata e tregtimit përmban të gjitha informacionet e përshkruara në aneksin I të kësaj rregulloreje, përfshirë informacionet që vijnë”.

b) Shkronja “n” e pikës 3, ndryshohet si më poshtë:

“n). Në kërkesën për lëshimin e certifikatës së tregtimit për PMV-të të importuara, kërkuesi dorëzon:

- i. dosjen e produktit mjekësor veterinar;
- ii. një kopje të certifikatës së tregtimit, të PMV-së, të lëshuar nga Agjencia Evropiane e Medikamenteve (EMA) dhe/ose nga vendi i Bashkimit Evropian (BE), të përkthyer në gjuhën shqipe;
- iii. kopje e përmbledhjes së karakteristikave të produktit në përputhje me nenin 16 të kësaj rregulloreje;
- iv. fletudhëzuesin e produktit në gjuhën shqipe;
- v. etiketën e produktit në gjuhën shqipe;
- vi. informacion të hollësishëm atëherë kur ka një vendim të marrë nga EMA ose autoriteti kompetent i vendit anëtar të BE-së që kundërshton certifikatën e tregtimit, përfshirë arsyet e vendimit;
- vii. kontratën e bashkëpunimit me mbajtësin e certifikatës së tregtimit, në vendin e BE-së nga i cili importohen dhe furnizohen me PMV-të për të cilat kërkohet certifikatë tregtimi. Kontrata të jetë e përkthyer në gjuhën shqipe dhe e noterizuar nga profesionistë të licencuar për këtë qëllim;
- viii. informacioni sipas kësaj pike përditësohet rregullisht nga kërkuesi i certifikatës së tregtimit, brenda datës 30 janar të çdo viti. Në këtë datë, mbajtësi i certifikatës së tregtimit dorëzon pranë Autoritetit Kompetent Qendror (AKQ) një kopje origjinale ose të noterizuar të certifikatave të tregtimit, të lëshuara nga autoritetet sipas shkronjës “n”, linkun e publikimit, si dhe autorizimin nga mbajtësi i autorizuar i certifikatës së tregtimit;
- ix. kampionin e produktit mjekësor veterinar shoqëruar me standardin referencë të lëndës aktive;
- x. çdo dokument të lëshuar nga autoriteti kompetent i vendit anëtar të BE-së që ka lëshuar certifikatën e tregtimit të produktit mjekësor veterinar që vërteton se ai produkt mjekësor veterinar tregtohet në atë vend.”

c) Pas pikës 3 shtohet pika 4, si më poshtë:

“4. Kërkesa për regjistrimin e PMV-ve refuzohet, kur:

a) kërkuesi nuk ka paraqitur të gjitha dokumentet të përcaktuara në këtë rregullore edhe brenda afateve të përcaktuara;

b) kërkuesi nuk ka dorëzuar kampionin e PMV-së për të cilin kërkohet certifikatë tregtimi, brenda 3 ditëve nga data e aplikimit *online* në *e-Albania*.”

7. Në nenin 12, pika 4 togfjalëshi: “kushtet e përcaktuara në aneksin I” zëvendësohet me togfjalëshin: “kërkesat e përshkruara në dosjen e produktit mjekësor veterinar e përshkruar në aneksin I të kësaj rregulloreje”.

8. Në nenin 13 bëhen ndryshimet që vijojnë:

a) **kudo në nenin 13 bëhen** fjalët: “Udhëzimin nr. 15, datë 5.10.2010, “Për limitet maksimalë të mbetjeve për produktet mjekësore veterinarë në ushqimet me origjinë shtazore”, zëvendësohet me fjalët “Urdhri nr. 991, datë 13.10.2025, “Mbi substancat farmakologjike aktive dhe klasifikimin e tyre në lidhje me kufijtë maksimalë të mbetjeve në produktet ushqimore me origjinë shtazore”;

b) **kudo në nenin 13 bëhen** togfjalëshi: “në aneksin I të kësaj rregulloreje”, zëvendësohet me togfjalëshin: “kërkesat e përshkruara në dosjen e produktit mjekësor veterinar e përshkruar në aneksin I të kësaj rregulloreje”.

9. Në nenin 17, pika 2 togfjalëshi: “në përputhje me kushtet e përcaktuara në aneksin I”, zëvendësohet me togfjalëshin: “kërkesat e përshkruara në dosjen e produktit mjekësor veterinar e përshkruar në aneksin I të kësaj rregulloreje”.

10. Në nenin 19 në pikën 1:

Fjalët “Udhëzimi nr. 15, datë 5.10.2010, “Për limitet maksimalë të mbetjeve për produktet mjekësore veterinarë në ushqimet me origjinë shtazore”, të ndryshuar, zëvendësohet me fjalët, “Urdhri nr. 991, datë 13.10.2025, “Mbi substancat farmakologjike aktive dhe klasifikimin e tyre në lidhje me kufijtë maksimalë të mbetjeve në produktet ushqimore me origjinë shtazore”.

11. Neni 23 ndryshohet si më poshtë:

“Neni 23

Procedura e aplikimit për lëshimin e certifikatës së tregtimit të PMV-ve dhe shqyrtimit nga Komisioni Shtetëror i PMV-së.

1. Kërkesa për pajisje me certifikatën e tregtimit bëhet në formë elektronike në portalin unik qeveritar *e-Albania*, sipas formularit në aneksin VII.

2. Komisioni Shtetëror i Produkteve Mjekësore Veterinare shqyrton:

a) dosjen e PMV-së, dhënë nga mbajtësi i autorizimit të futjes në treg në vendin anëtar të BE/EMA;

b) dosjen e produktit mjekësor veterinar e përshkruar në aneksin I të kësaj rregulloreje të hartuar dhe dorëzuar nga kërkuesi vendor për certifikatë tregtimi e përshkruar në dosjen e produktit mjekësor veterinar e përshkruar në aneksin I të kësaj rregulloreje;

c) përmbledhjen e karakteristikave të PMV-së, fletudhëzuesin dhe etiketën e PMV-së;

ç) të përkthyer dhe noterizuar nga profesionistë të licencuar, si dhe kampionet përkatëse për secilin PMV, shoqëruar me standardin referencë të lëndës aktive, ditën e parë të punës, pas aplikimit *online* në portalin *e-Albania* dhe pranimit të aplikimit. Aplikimi dhe numri i referencës së kërkesës dërgohen me e-mail nga Autoriteti Kompetent Qendror në Laboratorin Shtetëror të Kontrollit Veterinar;

d) në rastin kur kërkuesi nuk dorëzon dokumentet dhe kampionet sipas pikës 3 të këtij neni, numërimi i afateve kohore, sipas pikës 1 të këtij neni fillon ditën e nesërme të punës pas dorëzimit të dokumenteve dhe kampionëve përkatës.”

12. Neni 25 ndryshohet si më poshtë:

“Neni 25

Organizimi dhe funksionimi i Komisionit Shtetëror të Regjistrimit të Produkteve Mjekësore Veterinare.

1. Pas shqyrtimit të dokumentacionit të PMV-ve dhe testeve të përcaktuara në certifikatën e analizës që shoqëron kampionin, Laboratori Shtetëror i Kontrollit Veterinar dërgon në drejtorinë përgjegjëse për veterinarinë në Ministri, informacionin mbi PMV-të që janë gati për t'u miratuar nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve.

2. Informacioni i dërguar nga LSHKV-ja përmban të dhënat e mëposhtme:

- a) Listën e PMV-ve për miratim;
- b) Përbërjen e secilit PMV, llojet e kafshëve ku përdoret, si dhe kohët e pezullimit për kafshët prodhuese të ushqimeve;
- c) Përmbledhjen e karakteristikave të produktit për secilin PMV (formatin elektronik në shqip);
- ç) Fletudhëzuesin për secilin PMV (formatin elektronik në shqip);
- d) Fotokopje të certifikatës së tregtimit në një vend të BE-së të dorëzuar në LSHKV;
- dh) Fletën e analizave të kryera në LSHKV.

3. Përgjegjësi i Laboratorit Shtetëror të Kontrollit Veterinar përgatit dokumentacionin e nevojshëm për mbledhjen e Komisionit Shtetëror të PMV-ve për shqyrtimin e certifikatës së tregtimit të PMV-ve. Sekretari u dërgon dokumentacionin në formë elektronike anëtarëve të Komisionit.

4. Kryetari i Komisionit Shtetëror të PMV-ve, thërret mbledhjen e Komisionit, pas shpërndarjes së informacionit tek anëtarët e Komisionit nga sekretari i Komisionit.

5. Sekretari i Komisionit ka këto detyra:

- a) sekretari në formë elektronike ju shpërndan anëtarëve të komisionit të gjithë informacionin të përshkruar në pikën 2 të këtij neni;
- b) njofton anëtarët e Komisionit për mbledhjen sipas datës të përcaktuar nga kryetari i Komisionit;
- c) mban procesverbalin e mbledhjes;
- ç) përgatit certifikatat e tregtimit të PMV-ve të miratuara nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve.

6. Komisioni Shtetëror i PMV-ve shqyrton dhe merr vendim për secilën PMV të paraqitur në mbledhje në përputhje me dokumentacionin e përgatitur dhe shpërndarë nga sekretari i Komisionit.

7. Komisioni Shtetëror i PMV-ve shqyrton dhe merr vendim vetëm për ato biocide që janë në përbërje të një produkti mjekësor veterinar dhe i nënshtrohen kërkesave të kreut VII, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, "Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë", i ndryshuar.

8. Biocidet që nuk hyjnë në fushën e veprimit të pikës 7 të këtij neni, i nënshtrohen ligjit nr. 95, datë 17.9.2015, "Për shërbimet dhe produktet biocide në shëndetin publik", i përditësuar dhe akteve nënligjore në zbatim të tij.

9. Secili anëtar i Komisionit ka të drejtën të bëjë propozime në rast të mospërputhjeve me legjisllacionin veterinar në fuqi.

10. Çdo propozim hidhet në votë nga kryetari i Komisionit. Vendimet merren me shumicë votash.

11. Komisioni përmes votimit vendos për pranimin ose hedhjen poshtë të kërkesës për certifikatën e tregtimit të PMV-ve.

12. Komisioni përmes votimit vendos edhe për ndryshimet e propozuara nga anëtarët në përputhje me pikën 6, të këtij neni."

13. Neni 26 ndryshohet si më poshtë:

"Organizimi dhe funksionimi i Komisionit të Verifikimit të Kushteve të Prodhimit:

1. Kërkesa për marrjen e autorizimit të prodhimit të PMV-ve bëhet *online* në portalin qeveritar unik *e-Albania*, sipas formularit në aneksin VII të kësaj rregulloreje.

2. Komisioni i Verifikimit të Kushteve të Prodhimit (KVKP), është i përbërë sipas përcaktimeve të nenit 92/1, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.

3. Kryetari cakton datën dhe thërret mbledhjen e Komisionit, jo më pak se 10 ditë nga dërgimi i informacionit nga sekretari i Komisionit.

4. Sekretari i Komisionit ka për detyrë:

a) informon kyetarin me *e-mail* zyrtar për kërkesën e aplikuesit dhe ndjekë procedurat për fillimin e inspektimit nga Komisioni.

b) mban procesverbalin e mbledhjes së Komisionit;

c) përgatit dhe shpërndan me *e-mail* zyrtar të gjitha dokumentet e aplikuesit tek anëtarët e Komisionit;

ç) njofton me *e-mail* anëtarët e Komisionit për datën e mbledhjes së Komisionit të thirrur nga kryetari i KVKP-së;

d) përgatit autorizimin e prodhimit të PMV-ve;

dh) njofton aplikuesin në lidhje me lëshimin ose refuzimin e autorizimit të prodhimit të PMV-së.

5. KVKP-ja vendos në përputhje me dokumentacionin e përgatitur nga subjekti aplikues për autorizimin e prodhimit, sipas kërkesave të nenit 92, pika 5, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”. Secili anëtar i KVKP-së ka të drejtën të bëjë propozime për plotësime dhe verifikime të mëtejshme të kushteve të mira të prodhimit, në përputhje me legjislacionin veterinar në fuqi.

6. Çdo propozim hidhet në votë nga kryetari i KVKP-së dhe vendimet merren me shumicë votash.

7. KVKP-ja përmes votimit vendos për pranimin ose refuzimin e kërkesës për dhënien e autorizimit të prodhimit të PMV-së, sipas përcaktimeve të pikës 4, të nenit 92/1, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.”

14. Në nenin 27, pikat 1 dhe 3 ndryshohen si më poshtë:

“1. Sekretari i Komisionit Shtetëror të PMV-ve, nëpërmjet sistemit aplikativ të shqyrtimit të kërkesave njofton kërkuuesin për miratimin ose refuzimin e certifikatës për tregtimin e PMV-ve përmbledhjen e karakteristikave të produktit dhe për të gjitha ndryshimet e miratuara nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve”.

“3. Kryetari i Komisionit Shtetëror të PMV-ve, nënshkruan certifikatën e tregtimit, të miratuar nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve, brenda 10 (dhjetë) ditëve pune”.

15. Neni 31 ndryshohet si më poshtë:

“Rinovimi, tërheqja dhe çregjistrimi i certifikatës së tregtimit të PMV-ve:

1. Kërkesa për rinovimin e certifikatës së tregtimit bëhet të paktën 2 (dy) muaj përpara përfundimit të vlefshmërisë së saj të lëshuar nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve.

2. Për këtë qëllim mbajtësi i certifikatës së tregtimit aplikon *online* në portalin unik qeveritar *e-Albania*, sipas aneksit VII të kësaj rregulloreje dhe ngarkon dokumentet si më poshtë:

a) certifikatë analizë e produktit mjekësor veterinar për të cilin kërkohet rinovimi;

b) certifikatë e tregtimit nga një vend i BE-së ose EMA, dhe/ose për prodhuesit e autorizuar në vend;

c) etiketa dhe fletudhëzuesi të përkthyer dhe noterizuar në gjuhën shqipe;

ç) raport i ekspertit për produktin mjekësor veterinar për të cilin kërkohet rinovim, i lëshuar nga prodhuesi/mbajtësi i certifikatës së tregtimit;

d) vërtetim që produkti mjekësor veterinar nuk ka ndryshuar, i lëshuar nga mbajtësi i certifikatës së tregtimit;

dh) raport i përditësuar mbi vlerësimin e raportit përfitim - risk i lëshuar nga mbajtësi i certifikatës së tregtimit;

e) përmbledhje e karakteristikave të produktit (*Summary Product Characteristics*);

- ë) dosja e përditësuar e PMV-ve për të cilën kërkohet rinovimi;
- f) kopje të përditësuar të kontratës së bashkëpunimit midis mbajtësit të certifikatës së tregtimit dhe mbajtësit të certifikatës së tregtimit në një nga vendet e BE/EMA;
- g) kampionet e produktit mjekësor veterinar së bashku me standardin referencë të lëndës aktive për të cilin kërkohet rinovimi.

3. Në rastet kur nuk është kërkuar rinovimi i certifikatës së tregtimit të PMV-së, në ditën e parë pas përfundimit të afatit të vlefshmërisë 5 (pesë) vjeçare, certifikata e produktit mjekësor veterinar humbet vlefshmërinë dhe ndërpritet importi.

4. Në rastin kur kërkesa për rinovimin e certifikatës nuk është paraqitur brenda afatit të përcaktuar në pikën 4 (katër) të këtij neni, çdo kërkesë për rinovim të PMV-së së cilës i ka skaduar afati i vlefshmërisë, trajtohet si kërkesë e re dhe i nënshtrohet procedurave të regjistrimit fillestar të PMV-së.

5. Në rastin e kërkesës për rinovim të certifikatës së tregtimit sipas këtij neni, vlefshmëria e certifikatës së tregtimit është e pakufizuar në kohë dhe e kufizuar në rastet kur:

a) certifikata e tregtimit në vendin e BE/EMA është e kufizuar në kohë atëherë certifikata që i lëshohet kërkuarit nga Komisioni Shtetëror i PMV-së është e kufizuar me të njëjtën kohë me certifikatën e vendit të BE/EMA;

b) në afatin e vlefshmërisë së kontratës së bashkëpunimit sipas shkronjës f, të pikës 3 (tre), të këtij neni.

6. Produktet mjekësore veterinare tërhiqen nga tregu kur:

- a) ka përfunduar afati i vlefshmërisë së certifikatës së tregtimit;
- b) janë dokumentuar efekte të padëshirueshme të cilat ndikojnë në raportin përfitim risk të PMV-së së paparashikuara në dosjen e produktit mjekësor veterinar;
- c) është kërkuar nga autoriteti kompetent i vendit tjetër.

7. Drejtoria përgjegjëse për veterinarinë i propozon Komisionit çregjistrimin e certifikatave për tregtim të PMV-ve të regjistruara për produkte që nuk kanë certifikatë tregtimi nga një prej vendeve të BE-së ose të lëshuara nga EMA, ose janë regjistruar në kundërshtim me ligjin nr. 10465, datë 29.9.2011. Komisioni merr vendim brenda 20 ditë pune, i cili i njoftohet menjëherë AKU-së, e cila ndalon importin e produkteve mjekësore veterinarë të çregjistruara.”

14. Pika 3 e nenit 29 ndryshon si vijon:

“3. Për çdo përditësim informacioni ose ndryshimi (variacion) i të dhënave ose dokumentacionit të përshkruar në nenet 11 (pika 3), 12, 13, 16 të kësaj rregulloreje ose në dosjen e produktit mjekësor veterinar të përshkruar në aneksin I, të kësaj rregulloreje, mbajtësi i certifikatës së tregtimit detyrohet t’i kërkojë Komisionit Shtetëror të PMV-ve, pasqyrimin e tyre në dokumentacionin ose dosjen e dorëzuar për marrjen e certifikatës së tregtimit.”

15. Neni 34 ndryshohet si më poshtë

“Neni 34

Prodhimi i PMV-ve

1. Prodhimi i PMV-ve në territorin e Republikës së Shqipërisë për përdorim në tregun e brendshëm dhe eksport, kryhet nga subjekte të licencuara nga QKB-ja, pas marrjes së certifikatës së tregtimit nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve.

2. Prodhimi i PMV-ve në territorin e Republikës së Shqipërisë kryhet në përputhje me nenin 92, të ligjit nr. 10465/2011, të ndryshuar, dhe urdhrit nr. 780, datë 11.8.2025, “Për miratimin e rregullores “Mbi parimet dhe udhëzimet e praktikave të mira të prodhimit të produkteve mjekësore veterinarë, si dhe procedurën e aplikimit të lëshimit të autorizimit të prodhimit të PMV-ve”.”

15. Neni 35 ndryshohet si më poshtë:

“Neni 35

Autorizimi i prodhimit të PMV-ve dhe procedura e aplikimit:

1. Kërkesa për marrjen e autorizimit të prodhimit të PMV-ve dhe verifikimin e kushteve të mira të prodhimit bëhet *online* në portalin unik qeveritar *e-Albania*.

2. Kërkuesi plotëson kërkesat e pikës 5, nenit 92, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.

3. Kërkuesi dorëzon dokumentacionin në formatin letër pranë Autoritetit Kombëtar të Veterinarisë dhe Mbrojtjes së Bimëve, së bashku me kërkesën për marrjen e autorizimit të prodhimit të PMV-ve dhe verifikimin e kushteve të mira të prodhimit.

4. Nëse kërkuesi nuk dorëzon dokumentacionin në afatin e kërkuar në pikën 2 të këtij neni, përlllogaritja e afatit kohor të përshkruar, në pikën 4, të nenit 92, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar, fillon një ditë pune pas dorëzimit të dokumenteve nga kërkuesi.

5. Kërkuesi i autorizimit të prodhimit dorëzon dokumentacionin si vijon:

a) dokumentet e përshkruara në pikën 5, të nenit 92, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar;

b) certifikatën e tregtimit të PMV-ve që ata prodhojnë, të lëshuar sipas kërkesave të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar;

c) kopje të aktkontrollit të verifikimit të kushteve të prodhimit të lëshuar nga Autoriteti Kombëtar për Veterinarinë dhe Mbrojtjen e Bimëve;

ç) të gjitha dokumentet e përshkruara në urdhrin nr. 780, datë 11.8.2025, “Për miratimin e rregullores “Mbi parimet dhe udhëzimet e praktikave të mira të prodhimit të produkteve mjekësore veterinare, si dhe procedurën e aplikimit dhe lëshimit të autorizimit të prodhimit të PMV-ve”. Komisioni i verifikimit të kushteve të prodhimit sipas nenit 26, të këtij urdhri, shqyrton njëkohësisht kërkesën për “*verifikimin e kushteve të prodhimit*” dhe kërkesën për “*autorizimin e prodhimit*”.

6. Autorizimi i prodhimit lëshohet sipas modelit të përshkruar në aneksin V, të kësaj rregulloreje.

7. KVKP-ja sipas nenit 26 të kësaj rregulloreje, shqyrton njëkohësisht kërkesën për “*verifikimin e kushteve të prodhimit*” dhe kërkesën për “*autorizimin e prodhimit*”. Kryetari i KVKP-së, nënshkruan autorizimin e prodhimit, sipas kërkesës bazuar në pikën 4, të nenit 92/1, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.”

16. Pas nenit 35, shtohet neni 35/1 me këtë përmbajtje:

“Regjistrimi i variacioneve

1. Për kuptimin e këtij neni përkufizimi “*variacion*” është çdo ndryshim në kushtet e certifikatës së autorizimit të një produkti mjekësor veterinar, pas miratimit të certifikatës së tregtimit nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve.

2. Kërkesa për variacion bëhet *online* në portalin unik *e-Albania* për regjistrimin e produkteve mjekësore veterinare, sipas modelit të përcaktuar në aneksin VII të kësaj rregulloreje.

3. Kërkesa për regjistrimin e variacionit në dosjen e PMV-së bëhet nga mbajtësi i certifikatës së tregtimit sapo ai të jetë në dijeni të variacionit.

4. Kërkesën për regjistrimin e variacioneve e bën vetëm mbajtësi i certifikatës së tregtimit dhe vetëm për PMV-të të cilat ai mban certifikatë tregtimi.

5. Procedura e miratimit të variacioneve kryhet sipas nenit 25, të kësaj rregulloreje. Kërkuesi paraqet dokumentet e regjistrimit të variacioneve të PMV-ve, si vijon:

a) dokumentacion mbështetës që përshkruan ndryshimin e kërkuar, të lëshuar nga mbajtësi i certifikatës së tregtimit të produktit mjekësor veterinar;

b) vërtetim që produkti mjekësor veterinar nuk ka ndryshuar, i lëshuar nga mbajtësi i certifikatës së tregtimit të produktit mjekësor veterinar;

c) përmbledhje e karakteristikave të produktit (*Product Summary Characteristics*);

- ç) certifikata e tregtimit nga BE/EMA, dhe/ose për prodhuesit të autorizuar në vend;
- d) etiketën dhe fletudhëzuesin të përkthyer dhe noterizuar në gjuhën shqipe.”

17. Neni 41 ndryshon si vijon:

“Importi i substancës aktive

1. Aplikimi për importin e substancës aktive bëhet *online* në portalin unik qeveritar *e-Albania*, sipas modelit të përcaktuar në aneksin VII. Aplikimi dhe numri i referencës së aplikimit dërgohen me *e-mail* nga Autoriteti Kompetent Qendror në Laboratorin Shtetëror të Kontrollit Veterinar.

2. Dosja në formatin letër dhe kampionet përkatëse për secilën substancë aktive, dorëzohen në Laboratorin Shtetëror të Kontrollit Veterinar nga kërkuesi, ditën e parë të punës, pas aplikimit *online* në portalin *e-Albania* dhe pranimit të aplikimit.

3. Pas shqyrtimit të dosjes dhe kampionet përkatëse për secilën substancë aktive, Laboratori Shtetëror i Kontrollit Veterinar dërgon në Autoritetin Kompetent Qendror, informacionin mbi substancën aktive që shqyrtohet nga Komisioni Shtetëror i PMV-ve.

4. Komisioni Shtetëror i PMV-ve shqyrton dhe merr vendim për importin e substancës aktive sipas pikës 4, të nenit 85, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.

5. Përveç të dhënave të përshkruara në pikën 4/3, të nenit 4, të ligjit nr. 10465/2011, i ndryshuar, kërkuesi paraqet dhe dokumentet që vijnë:

- a) autorizimin e prodhimit të PMV-ve;
- b) licencën e importit të lëshuar sipas ligjit nr. 10081, datë 23.2.2009, “Për *licencat, autorizimet dhe lejet në Republikën e Shqipërisë*”, i ndryshuar;
- c) licencën e prodhimit të PMV-ve sipas ligjit nr. 10081, datë 23.2.2009, “Për *licencat, autorizimet dhe lejet në Republikën e Shqipërisë*”, i ndryshuar;
- ç) certifikatën/at e tregtimit të PMV-ve që prodhojnë;
- d) master file (dosjen e substancës aktive) sipas aneksit VI të kësaj rregulloreje;
- dh) importi i substancës aktive kryhet vetëm nga prodhuesit e PMV-ve për ato produkte mjekësore veterinare për të cilat mban autorizim prodhimi dhe certifikatë tregtimi;
- e) certifikatën e praktikave të mira të prodhimit të substancave aktive, të lëshuara nga autoriteti kompetent i vendit prodhues, të përkthyer në gjuhën shqipe dhe i noterizuar nga profesionistë të licencuar për këtë qëllim, sipas nenit 85, pika 4/2, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.
- ë) certifikatë analizë, të lëshuar nga prodhuesi i substancës aktive.
- f) në territorin e Republikës së Shqipërisë lejohen të importohen substanca aktive:
 - i. të prodhuara në njërin nga vendet e Bashkimit Evropian;
 - ii. të prodhuara në vendet e treta me të cilat Bashkimi Evropian ka nënshkruar marrëveshje të njohjes së ndërsjellë, sipas botimeve zyrtare të Bashkimit Evropian. Nga këto vende të dorëzohen dokumente të lëshuara nga autoriteti kompetent i këtyre vendeve që vërtetojnë se furnizuesi ka të drejtë dhe eksporton në vendet e BE-së.

6. Komisioni Shtetëror i PMV-ve shqyrton kërkesën e autorizimit të importit të substancave aktive në afatet që vijnë:

- a) 30 ditë pune për substancat aktive të importuara sipas shkronjës a), të pikës 4/2, nenit 85, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar;
- b) 60 ditë pune për substancat aktive të importuara sipas shkronjës b), të pikës 4/2, nenit 85, të ligjit nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar.

7. Në rastin kur kërkuesi nuk dorëzon dokumentet dhe kampionet sipas pikës 5 të këtij neni, numërimi i afateve kohore bazuar në pikën 2 të këtij neni fillon ditën e nesërme të punës pas dorëzimit të dokumenteve dhe kampioneve.

8. Komisioni Shtetëror i PMV-ve shqyrton dosjen për importin e substancave aktive dhe merr vendim sipas procedurës të përshkruar në nenin 25 të kësaj rregulloreje.

9. Importuesi i substancës aktive ruan sekretin teknik dhe informacionet konfidenciale në lidhje me informacionet që kanë të bëjnë me mënyrën dhe teknologjitë e prodhimit të substancës aktive në përmbajtje të aneksit VI të kësaj rregulloreje.

10. Mbajtësi i autorizimit të importit të substancës aktive dhe/ose prodhuesi i produktit mjekësor veterinar është përgjegjës për cilësinë e substancës aktive dhe për produktin që futet në treg.

11. Afati i vlefshmërisë së autorizimit të importit të substancës aktive vlen 2 (dy) vjet nga data e lëshimit të autorizimit.

12. Komisioni Shtetëror i PMV-ve merr të gjithë informacionin që nevojitet për të kontrolluar dhe për të vendosur nëse substanca është e sigurt dhe e përshtatshme për përdorim në produktin mjekësor veterinar që futet në treg.

13. Importuesi i substancës aktive në kërkesën për marrjen e autorizimit të substancës aktive përcakton qartë që substanca aktive për të cilën kërkohet autorizimi i importit përdoret ose jo për prodhimin e barnave për përdorim human.

14. Substancat aktive që përdoren për prodhimin e barnave human dhe produkteve mjekësore veterinarë, vetëm kur janë të autorizuar për importim për prodhimin e produkteve mjekësore veterinarë përdoren për prodhimin e produkteve mjekësore veterinarë.

15. Substancat aktive të cilat përdoren për prodhimin e barnave humane dhe produkteve mjekësore veterinarë, të autorizuar për importim për prodhimin e barnave humane, nuk përdoren për prodhimin e produkteve mjekësore veterinarë.”

18. Kudo në nenin 42:

Fjalët “*mbajtësi i licencës së prodhimit*” zëvendësohen nga fjalët “*mbajtësi i autorizimit të prodhimit*”.

19. Në nenin 46, pika 3, togfjalëshi: “*zbatohen kërkesat e aneksit I, pjesa I, seksioni A*”, zëvendësohet me togfjalëshin: “*kërkesat e përshkruara në dosjen e produktit mjekësor veterinar, pjesa I, seksioni A*”, e përshkruar në aneksin I të kësaj rregulloreje.

20. Nenet 36, 37, 38, 39, 40 dhe 59 të kësaj rregulloreje shfuqizohen.

21. Neni 57 ndryshon si vijon:

“Neni 57

Klasifikimi i medikamenteve veterinarë që jepen vetëm me recetë veterinarë

1. Komisioni Shtetëror i PMV-ve në certifikatën e tregtimit, përcakton që PMV-ja jepet vetëm me recetë veterinarë, kur ajo është klasifikuar, si më poshtë:

a) PMV-të që përmbajnë droga narkotike ose substanca psikotrope ose substanca që përdoren gjerësisht për prodhimin e paligjshëm të këtyre drogave ose substanca, përfshirë ato që hyjnë në fushën e zbatimit të ligjit nr. 8723, datë 26.12.2000, “Për aderimin e Republikës së Shqipërisë në “Konventën e vetme mbi drogat narkotike, e ndryshuar nga Protokolli i vitit 1972, për ndryshimin e Konventës së Vetme mbi Drogat Narkotike, 1961”, dhe në Ligjin nr. 8722, datë 26.12.2000, “Për aderimin e Republikës së Shqipërisë në “Konventën e Kombeve të Bashkuara kundër trafikut të paligjshëm të drogave narkotike dhe lëndëve psikotrope”, ose në legjislacionin e Bashkimit Evropian për sa u përket prekursorëve të drogave;

b) Produkte Mjekësore Veterinarë për kafshët ushqim - prodhuese;

c) Produkte Mjekësore Veterinarë antimikrobike;

ç) Produkte Mjekësore Veterinarë që përdoren për trajtimin e proceseve patologjike të cilat kërkojnë një diagnozë paraprake të saktë ose përdorimi i të cilave mund të ketë efekte që pengojnë ose ndërhyjnë në veprimtaritë e mëvonshme diagnostike ose terapeutike;

d) Produkte Mjekësore Veterinarë që përdoren për eutanazinë e kafshëve;

dh) Produkte Mjekësore Veterinare që përmbajnë një substancë aktive të autorizuar në Bashkimin Evropian për më pak se pesë vjet;

e) Produkte Mjekësore Veterinare imunologjike;

ë) Produkte Mjekësore Veterinare që përmbajnë substanca aktive me veprim hormonal, tireostatik ose betaagoniste, në përputhje me kërkesat e urdhrit nr. 357, datë 22.12.2011, “Për miratimin e rregullores “Mbi kushtet e tregtimit dhe përdorimit në kafshë të disa lëndëve me veprim hormonal ose tireostatik dhe të betaagonisteve”.

2. Me përjashtim të PMV-ve të përshkruara nga pika 1, shkronjat “a”, “c”, “d” dhe “ë”, të këtij neni, Komisioni Shtetëror i PMV-ve në certifikatën e tregtimit, përcakton që PMV-ja mund të jepet dhe pa recetë veterinarë, vetëm nëse PMV-ja plotëson të gjitha kushtet që vijojnë:

a) mënyra e dhënies së PMV-së është e kufizuar në format farmaceutik që nuk kërkojnë njohuri ose aftësi të veçanta për përdorimin e produktit;

b) medikamenti veterinar, edhe nëse nuk përdoret në mënyrë të saktë, nuk paraqet asnjë rrezik të drejtpërdrejtë apo të tërthorë për kafshën ose kafshët e trajtuara për kafshët e tjera, për personat që e administrojnë apo për mjedisin;

c) përmbledhja e karakteristikave të PMV-së nuk përmban asnjë paralajmërim për efekte të dëmshme/padëshirueshme të rënda të mundshme që rrjedhin nga përdorimi i saktë;

ç) PMV-ja ose çdo lloj PMV-je tjetër që përmban të njëjtën substancë aktive nuk ka qenë më parë objekt i raportimeve të përsëritura të efekteve të dëmshme;

d) përmbledhja e karakteristikave të produktit nuk përshkruan kundër indikime që i përkasin përdorimit të PMV-së në fjalë, në kombinim me PMV-të e tjera që zakonisht përdoren pa recetë veterinarë;

dh) nuk ka asnjë risk për shëndetin publik në lidhje me mbetjet farmakologjike në produktet ushqimore të përfituara nga kafshët e trajtuara me PMV-në në fjalë dhe as në rastet e përdorimit jo të saktë të tij;

e) nuk ka asnjë risk për shëndetin publik ose shëndetin e kafshëve në lidhje me zhvillimin e rezistencës ndaj substancave farmakologjike as edhe në rastet e përdorimit jo të saktë të medikamentit veterinar që përmban ato substanca.

3. Të gjithë mbajtësit e certifikatave të tregtimit të PMV-ve i japin Komisionit Shtetëror të PMV-ve informacione me shkrim për klasifikimin e PMV-ve në zotërim të tyre, të shoqëruar me dokumentacionin përkatës, menjëherë pas hyrjes në fuqi të këtij urdhri, por jo më vonë se 60 ditë nga hyrja në fuqi e tij.

4. Drejtorja e Politikave Veterinare në MBZHR njofton me shkrim të gjithë mbajtësit e certifikatave të tregtimit për kërkesat e pikës 3 të këtij neni.

5. Komisioni Shtetëror i PMV-ve shënon në certifikatën e tregtimit dhe në regjistrin e PMV-ve shprehjen **“Jepet vetëm me recetë veterinarë”**, për të gjitha PMV-të. Vetëm atëherë kur mbajtësi i certifikatës së tregtimit jep informacionin sipas pikës 3 të këtij neni, shënon në certifikatën e tregtimit dhe në regjistrin e PMV-ve shprehjen **“Mund të jepet pa recetë veterinarë”**.

22. Neni 58 ndryshon si vijon:

“Neni 58

Recetat veterinarë

1. Receta veterinarë për një PMV që përmban një antimikrobik për trajtim metafilaksik, lëshohet nga një mjek veterinar vetëm pas vendosjes së diagnozës për një sëmundje infektive.

2. Mjeku veterinar është në gjendje që të japë një argumentim mbi një recetë veterinarë të PMV-ve antimikrobike, në veçanti për trajtimin metafilaksik.

3. Receta veterinarë lëshohet nga një mjek veterinar vetëm pas një ekzaminimi klinik ose të çdo lloji tjetër vlerësimi të përshtatshëm të gjendjes shëndetësore të kafshës ose të grupit të kafshëve.

4. Receta veterinarë përmban të paktën elementet që vijojnë:

- a) identifikimin e kafshës ose të grupit të kafshëve që do i nënshtrohen trajtimit;
- b) emrin, mbiemrin dhe të dhënat e kontaktit të pronarit ose kujdestarit të kafshës;
- c) datën e lëshimit të recetës;
- ç) emrin, mbiemrin dhe të dhënat e kontaktit të mjekut veterinar, përfshirë edhe numrin e regjistrimit në urdhrin profesional të mjekut veterinar;
- d) nënshkrimin ose një formë elektronike të barasvlershme të identifikimit të mjekut veterinar;
- dh) emërtimin e PMV-së së përshkruar, përfshirë substancat aktive të PMV-së;
- e) formën farmaceutike dhe përqendrimin;
- ë) sasinë e përshkruar ose numrin e paketimeve, përfshirë dhe madhësinë/vëllimin e paketimeve;
- f) mënyrën e përdorimit;
- g) kohën e pezullimit për llojet e kafshëve ushqim - prodhuese, edhe kur ajo është e barabartë me zero;
- gj) paralajmërimet e nevojshme për të garantuar përdorimin e saktë të PMV-së, përfshirë edhe për përdorimin e kujdesshëm të antimikrobikëve, aty ku është e nevojshme.

5. Sasia e PMV-së së përshkruar është e kufizuar në sasinë e kërkuar për trajtimin ose terapinë në fjalë. PMV-të antimikrobike për trajtim metafilaksik, përshkruhen vetëm për një kohëzgjatje të kufizuar që mbulon periudhën e riskut.

6. Receta veterinare e lëshuar sipas kërkesave të pikës 3 të këtij neni, është e vlefshme në të gjithë territorin e vendit.

7. Medikamenti i përshkruar furnizohet sipas kërkesave të legjislacionit në fuqi.

8. Receta veterinare për një medikament antimikrobik është e vlefshme 5 (pesë) ditë nga data e lëshimit të saj.

9. Në ndryshim nga neni 57 i këtij ligji, një medikament veterinar i klasifikuar që i nënshtrohet recetës veterinare sipas kërkesave të atij neni, mund të përdoret në kafshë personalisht nga një mjek veterinar në mungesë të një recete veterinare. Mjeku veterinar ruan regjistrin e tij personal të këtyre përdorimeve të medikamenteve veterinare.

10. Vlefshmëria e recetës veterinare fillon nga data e lëshimit dhe është e përcaktuar si më poshtë:

a) Receta veterinare e përsëritshme dhe ka vlerë për gjashtë muaj, mund të përdoret për jo më shumë se gjashtë herë brenda kësaj periudhe. Receta veterinare e përsëritshme përdoret për:

i. blerje të shumëfishta: për t'i lejuar pronarit të kafshës të sigurojë PMV-në e përshkruar deri në gjashtë herë pa pasur nevojë të kthehet te mjeku veterinar për një recetë të re çdo herë, për të njëjtën terapi;

ii. terapi të gjata ose kronike për kura afatgjata ose sëmundje kronike që kërkojnë një administrim të vazhdueshëm ose të përsëritur të PMV-së.

b) Receta veterinare e papërsëritshme e vila ka vlerë për 30 (tridhjetë ditë). Receta veterinare e papërsëritshme shërben për të autorizuar shitjen e një PMV-je e cila mund të blihet në farmaci ose nga një shitës me shumicë të autorizuar vetëm një herë. Receta veterinare e përsëritshme përdoret për:

i. blerje unike: përdoret vetëm një herë. Pas furnizimit të PMV-së nga farmacisti, receta humbet vlefshmërinë dhe nuk mund të ripërdoret. Përdoret nga mjekët veterinarë ose klinikat dhe spitalet veterinare për të krijuar rezervat e tyre të PMV-ve;

ii. terapi të shkurtra ose specifike: përdoret për trajtime që mjeku veterinar mendon se janë të kufizuara në kohë, që nuk kanë nevojë të përsëriten ose që kërkojnë një kontroll të rreptë veterinar përpara një vazhdimi të mundshëm;

iii. PMV-të që paraqesin një risk që duhet mbajtur nën kontroll. Përdoret për PMV-të që kërkojnë një kujdes më të madh në administrim ose për të cilat është e nevojshme të shmangët një përdorim i zgjatur dhe pa mbikëqyrje.

11. Modeli i recetës veterinare është i përcaktuar në aneksin III të kësaj rregulloreje.”

23. Përmbajtja e nenit 67, ndryshon si vijon:

“Njoftimi i dyshimeve për reaksione të kundërta

1. Çdo pronar ose kujdestar kafshësh që dyshon se pas përdorimit të një PMV-je në kafshë janë shfaqur reaksione të kundërta, njofton menjëherë një mjek veterinar ose veterinerin zyrtar të zonës së tij.

2. Mjeku veterinar ose veterineri zyrtar që merr informacion për një veprim të kundërt kryen menjëherë verifikimin e rastit duke bërë vizitë në fermën ose banesën e pronarit ose kujdestarit që bën njoftimin për të verifikuar efektin e kundërt.

3. Atëherë kur mjeku veterinar ose veterineri zyrtar vërteton efektin e kundërt të dhënë nga një PMV, njofton me shkrim Autoritetin Kombëtar të Veterinarisë dhe Mbrojtjes së Bimëve. Pronari ose kujdestari i kafshëve mund të njoftojë direkt AKVMB-në. Në këtë rast AKVMB-ja dërgon një veterinar zyrtar të bëjë verifikimin e efektit të kundërt. Njoftimi bëhet nëpërmjet formularit të përshkruar në aneksin II të kësaj rregulloreje.

4. Autoriteti Kombëtar i Veterinarisë dhe Mbrojtjes së Bimëve njofton menjëherë me shkrim mbajtësin e certifikatës së tregtimit të PMV-së dhe Komisionin Shtetëror të PMV-ve.

5. Kur e shikon të arsyeshme ose të nevojshme, AKVMB-ja i propozon Komisionit Shtetëror të PMV-ve, pezullimin e përkohshëm ose të përhershëm të certifikatës së tregtimit.

6. *Mbajtësi i certifikatës së tregtimit* është përgjegjës për menaxhimin e efekteve të kundërta të PMV-ve dhe i jep Komisionit Shtetëror të PMV-ve shpjegime rreth efekteve të kundërta të njoftuara.

7. AKVMB-ja boton në portalin e saj *online*, formularin e njoftimit të efekteve të kundërta dhe e bën atë të shkarkueshëm në formatin PDF.”

ANEKSI I

DOSJA E PRODUKTIT MJEKËSOR VETERINAR

STANDARDET KIMIKE, FARMACEUTIKE DHE ANALITIKE, PROVAT E SIGURISË DHE TË MBETJEVE, PROVAT PARAKLINIKE DHE KLINIKE

PËRMBAJTJA

HYRJE DHE PARIME TË PËRGJITHSHME

KREU I: KËRKESAT PËR PMV-të QË NUK KANË VEPRIM IMUNOLOGJIK

PJESA 1: PËRMBLEDHJE E DOSJES

A. INFORMACION ADMINISTRATIV

B. PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT, ETIKETA DHE UDHËZUESI

C. PËRMBLEDHJE TË HOLLËSISHME DHE KRITIKE

PJESA 2: INFORMACIONI FARMACEUTIK (FIZIKO-KIMIK, BIOLOGJIK OSE MIKROBIOLOGJIK) (CILËSIA)

Parimet dhe Kërkesat themelore

A. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE E LËNDËVE PËRBËRËSE

1. Përbërja cilësore

2. Terminologjia e zakonshme

3. Përbërja sasiore

4. Zhvillimi i produktit

B. PËRSHKRIMI I METODËS SË PRODHIMIT

C. KONTROLLI I LËNDËVE TË PARA

1. Kërkesat e përgjithshme
 - 1.1. Lëndët aktive
 - 1.1.1. Lëndët aktive të listuara në farmakope
 - 1.1.2. Lëndët aktive që nuk janë në farmakope
 - 1.1.3. Veçoritë fiziko-kimike që mund të ndikojnë biovlefshmërinë
 - 1.2. Eksiipientët (lëndët mbushëse)
 - 1.3. Kontenitorët dhe sistemet e mbylljes së paketimeve
 - 1.3.1. Lëndët aktive
 - 1.3.2. Produkti përfundimtar
 - 1.4. Lëndët me origjinë biologjike

D. TESTET E KONTROLLIT QË KRYHEN NË FAZAT E NDËRMJETME TË PROCESIT TË PRODHIMIT

E. TESTET MBI PRODUKTIN PËRFUNDIMTAR

1. Veçoritë e përgjithshme të produktit Përfundimtar
2. Identifikimi dhe dozimi i lëndës/ve aktive
3. Identifikimi dhe dozimi i përbërësve të eksiipientit
4. Testet e sigurisë

F. TESTI I QËNDRUESHMËRISË

1. Lënda/ët aktive
2. Produkti përfundimtar

G. INFORMACIONE TË TJERA

PJESA 3: TESTET E SIGURISË DHE TË MBETJEVE

A. Testet e sigurisë

KAPITULLI I: KRYERJA E TESTEVE

1. Identifikimi i saktë i produktit dhe lëndës/ve të tij aktive
2. Farmakologjia
 - 2.1. Farmakodinamika
 - 2.2. Farmakokinetika
3. Toksikologjia
 - 3.1. Toksiciteti i një doze të vetme
 - 3.2. Toksiciteti i dozës së përsëritur
 - 3.3. Toleranca në llojet e kafshëve ku përdoret
 - 3.4. Toksiciteti riprodhues dhe ai zhvillimor
 - 3.4.1. Studimi mbi efektet mbi funksionet riprodhuese
 - 3.4.2. Studimi i toksicitetit zhvillimor
 - 3.5. Gjenotoksiciteti
 - 3.6. Karcinogjeniciteti
 - 3.7. Përgjashtime
4. Kërkesa të tjera
 - 4.1. Studime të veçanta
 - 4.2. Vetitë mikrobiologjike të mbetjeve
 - 4.2.1. Efektet e mundshme mbi florën e zorrëve të njeriut
 - 4.2.2. Efektet e mundshme mbi mikroorganizmat e përdorur për përpunimin industrial të ushqimeve
 - 4.3. Vëzhgimet në njerëz
 - 4.4. Zhvillimi i rezistencës
5. Siguria e përdoruesit
6. Vlerësimi i riskut në mjedis
 - 6.1. Vlerësimi i riskut në mjedis të PMV-ve që nuk përmbajnë ose nuk përbëhen nga organizma të modifikuar gjenetikisht

6.2. Vlerësimi i riskut në mjedis të PMV-ve që përmbajnë ose përbëhen nga organizma të modifikuar gjenetikisht

KAPITULLI II: PARAQITJA E INFORMACIONIT DHE DOKUMENTEVE

B. Testet e mbetjeve

KAPITULLI I: KRYERJA E TESTEVE

1. Hyrje

2. Metabolizmi dhe kinetika e mbetjeve

2.1. Farmakokinetika (absorbimi/përthithja, përhapja, metabolizmi, ekskretimi/ nxjerrja jashtë)

2.2. Zbrazja e mbetjeve

3. Metoda analitike e mbetjeve

KAPITULLI II: PARAQITJA E INFORMACIONIT DHE DOKUMENTEVE

1. Identifikimi i produktit

PJESA 4: PROVAT PARAKLINIKE DHE KLINIKE

KAPITULLI I: KËRKESAT PARAKLINIKE

A. Farmakologjia

A.1. Farmakodinamika

A.2. Zhvillimi i rezistencës

A.3. Farmakokinetika

B. Toleranca në llojet e kafshëve ku përdoret

KAPITULLI II: KËRKESAT KLINIKE

1. Parimet e përgjithshme

2. Kryerja e provave klinike

KAPITULLI III: INFORMACIONI DHE DOKUMENTET

1. Rezultatet e provave paraklinike

2. Rezultatet e provave klinike

KREU II: KËRKESAT PËR PMV-të IMUNOLOGJIKE

PJESA 1: PËRMBLEDHJE E DOSJES

A. INFORMACION ADMINISTRATIV

B. PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT, ETIKETA DHE UDHËZUESI

C. PËRMBLEDHJE TË HOLLËSISHME DHE KRITIKE

PJESA 2: INFORMACIONI KIMIK, FARMACEUTIK DHE BIOLOGJIK/
MIKROBIOLOGJIK (CILËSIA)

A. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE E LËNDËVE PËRBËRËSE

1. Përbërja cilësore

2. Terminologjia e zakonshme

3. Përbërja sasiore

4. Zhvillimi i produktit

B. PËRSHKRIMI I METODËS SË PRODHIMIT

C. PRODHIMI DHE KONTROLLI I LËNDËVE TË PARA

1. Lëndët e para të listuara në farmakope

2. Lëndë e para që nuk janë në farmakope

2.1. Lëndët e para me origjinë biologjike

2.2. Lëndë e para me origjinë jobiologjike

D. TESTET E KONTROLLIT QË KRYHEN GJATË PROCESIT TË PRODHIMIT

E. TESTET MBI PRODUKTIN PËRFUNDIMTAR

1. Veçoritë e përgjithshme të produktit përfundimtar

2. Identifikimi i lëndës/ve aktive

3. Titri ose efikasiteti i partisë së produktit

4. Identifikimi dhe dozimi i adjuvantëve (lëndëve ndihmëse)
 5. Identifikimi dhe dozimi i përbërësve të eksipientit
 6. Testet e sigurisë
 7. Testi i sterilitetit dhe pastërtisë
 8. Lagështia e mbetur
 9. Inaktivimi
- F. RUAJTJA E QËNDRUESHMËRISË NË SECILËN PARTI
- G. TESTET E QËNDRUESHMËRISË
- H. INFORMACIONE TË TJERA
- PJESA 3: TESTET E SIGURISË
- A. HYRJE DHE KËRKESA të PËRGJITHSHME
- B. TESTET LABORATORIKE
1. Siguria e përdorimit të një doze
 2. Siguria e një përdorimi të një mbidoze
 3. Siguria e përdorimit të përsëritur të një doze
 4. Shqyrtimi i funksioneve riprodhuese
 5. Shqyrtimi i funksioneve imunologjike
 6. Kërkesa të veçanta për vaksinat e gjalla
 - 6.1. Transmetimi i shtamit vaksinal
 - 6.2. Përhapja në kafshën e vaksinuar
 - 6.3. Rikthimi i shtameve të dobësuar/atenuar në shtame virulente
 - 6.4. Vetitë biologjike të shtamit vaksinal
 - 6.5. Rikombinimi ose ribashkimi gjenetik i shtameve
 7. Siguria e përdoruesit
 8. Studimet e mbetjeve
 9. Ndërveprimet
- C. STUDIMET NË TERREN
- D. VLERËSIMI I RISKUT NË MJEDIS
- E. VLERËSIMI I KËRKUAR PËR PMV-TË QË PËRMBAJNË OSE PËRBËHEN NGA ORGANIZMA TË MODIFIKUAR GJENETIKISHT
- PJESA 4: TESTET E EFEKTSHMËRISË
- KREU I
1. Parime të përgjithshme
 2. Kryerja e provave
- KREU II
- A. Kërkesa të përgjithshme
 - B. Provat laboratorike
 - C. Provat në terren
- PJESA 5: INFORMACIONI DHE DOKUMENTET
- A. HYRJE
 - B. STUDIMET LABORATORIKE
 - C. STUDIMET NË TERREN
- PJESA 6: REFERENCA BIBLIOGRAFIKE
- KREU III
- KËRKESAT QË DUHEN PLOTËSUAR PËR KËRKESA TË VEÇANTA PËR AUTORIZIM TREGTIMI
1. PMV gjenerike
 2. PMV biologjike të ngjashme
 3. PMV me përdorim veterinar të njohur mirë
 4. PMV të kombinuara

5. Kërkesa me pëlqim
6. Dokumentacioni për kërkesat në rrethana të jashtëzakonshme
7. Kërkesa për autorizime tregtimi të përziera

KREU IV

KËRKESAT QË DUHEN PLOTËSUAR PËR KËRKESA PËR AUTORIZIM TREGTIMI PËR PMV-TË TË VEÇANTA

1. PMV imunologjike
2. PMV homeopatike

HYRJE DHE PARIMET E PËRGJITHSHME

1. Informacioni dhe dokumentet që shoqërojnë një kërkesë për certifikatën e tregtimit në pajtim me nenet 11, 12, 13, 14 dhe 15, paraqiten në përputhje me kërkesat e përcaktuara në këtë aneks dhe duke marrë parasysh udhëzimin e botuar nga Komisioni Evropian në *Rregullat që drejtojnë produktet mjekësore në Bashkimin Evropian*, vëllimi 6B, Shënim për kërkesit, Produktet mjekësore veterinarë, Paraqitja dhe Përmbajtja e Dosjes.

2. Në përgatitjen e dosjes për kërkesën për certifikatën e tregtimit, kërkesi mban, gjithashtu, parasysh edhe gjendjen aktuale të njohurive mbi PMV-së dhe udhëzimet shkencore në lidhje me cilësinë, sigurinë dhe efektshmërinë e PMV-ve të botuar Agjencia Evropiane e Medikamenteve (EMA) dhe udhëzime të tjera farmaceutike të botuar nga Komisioni Evropian në vëllime të ndryshme të *Rregulla që drejtojnë produktet mjekësore në Bashkimin Evropian*.

3. Për PMV-të joimunologjike, zbatohen të gjitha monografite e rëndësishme, përfshi dhe monografite e përgjithshme dhe kapitujt e përgjithshëm të Farmakopesë Evropiane, për sa i përket pjesës (farmaceutike) cilësore (testeve fiziko-kimike, biologjike dhe mikrobiologjike) të dosjes. Për PMV-të imunologjike, zbatohen të gjitha monografite e rëndësishme, përfshi dhe monografite e përgjithshme dhe kapitujt e përgjithshëm të Farmakopesë Evropiane, për sa u përket pjesëve të cilësisë, sigurisë dhe efektshmërisë të dosjes.

4. Në dosjen që shoqëron kërkesën përfshihet i gjithë informacioni që është i rëndësishëm për PMV-të në fjalë, në favor ose jo të tij, në mënyrë të veçantë, përfshihen të gjitha hollësitë e rëndësishme mbi çdo test ose prove të papërfunduar apo të braktisur në lidhje me PMV-në.

5. Testet farmakologjike, toksikologjike, të mbetjeve dhe të sigurisë kryhen në përputhje me Praktikat e Mira Laboratorike.

6. Të gjitha eksperimentet në kafshë kryhen në përputhje me legjislacionin në fuqi për mbrojtjen e kafshëve të eksperimentit, që përafron legjislacionin e Bashkimit Evropian.

7. Autoritetit kompetent veterinar i dorëzohet çdo informacion i ri, që nuk është përfshirë në kërkesën origjinale dhe i gjithë informacioni mbi farmakovigjilencën në mënyrë që të monitorohet vlerësimi i raportit përfitim-risk. Pas lëshimit të certifikatës së tregtimit, çdo ndryshim në përmbajtjen e dosjes i dorëzohet autoritetit kompetent veterinar.

Dosja e Produkteve mjekësore veterinarë është e ndarë në 4 pjesë:

Kreu I përshkruan kërkesat standarde për kërkesën për autorizim tregtimi për PMV-të joimunologjike.

Kreu II përshkruan kërkesat standarde për kërkesën për autorizim tregtimi për PMV-të imunologjike.

Kreu III përshkruan llojet e veçanta të dosjeve dhe kërkesave për autorizimin e tregtimit.

Kreu IV përshkruan kërkesat e dosjeve për llojet e veçanta të PMV-ve.

KREU I

KËRKESAT PËR PMV-TË QË NUK KANË VEPRIM IMUNOLOGJIK

Për PMV-të që nuk kanë veprim imunologjik zbatohen kërkesat e mëposhtme, përveç rasteve kur parashikohen ndryshe në kreun III.

PJESA 1: PËRMBLEDHJE E DOSJES

A. INFORMACIONI ADMINISTRATIV

Në kërkesën për PMV-të identifikohet qarte emri i PMV, emri i lëndës/ve aktive, dozimi, forma farmaceutike, rruga dhe metoda e përdorimit (shiko nenin 11, pika 3, germa “f” të Rregullores) dhe jepet një përshkrim i paraqitjes përfundimtare të produktit, përfshi dhe paketimin, etiketën dhe udhëzuesin (shiko nenin 11, pika 3, germa “l” të Rregullores).

Në kërkesë jepet emri dhe adresa e kërkuarit, emri dhe adresa e prodhuesit dhe vendet e përfshira në fazat e ndryshme të prodhimit, testimit dhe nxjerrjes për treg (përfshirë dhe prodhuesin e produktit Përfundimtar dhe prodhuesin/t e lëndës/ve aktive) dhe kur është e nevojshme edhe emri dhe adresa e importuesit.

Kërkuari identifikon numrin dhe emrin e vëllimeve të dokumentacionit të dorëzuar në mbështetje të kërkesës si dhe mostrat e dorëzuara (nëse po).

Informacionit administrative i bashkëlidhet një dokument që tregon se prodhuesi është i autorizuar të prodhojë PMV në fjalë, siç përcaktohet në nenin 34, së bashku me një listë të vendeve ku është lëshuar autorizimi i tregtimit, kopje të përmbledhjeve të karakteristikave të produktit në përputhje me nenin 16, të miratuara nga vendet e Bashkimit Evropian dhe një listë të vendeve ku kërkesa është dorëzuar ose është hedhur poshtë.

B. PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT, ETIKETA DHE FLETUDHËZUESI

Kërkuari propozon një përmbledhje të karakteristikave të produktit në përputhje me nenin 16 të kësaj rregulloreje.

Në kërkesë përfshihet teksti i propozuar i etiketës për paketimin e jashtëm në përputhje me Kreun IV të kësaj rregulloreje, së bashku me udhëzuesin në rastet kur kjo kërkohet në përputhje me nenin 49. Gjithashtu, përfshihet edhe një ose me shumë mostra ose modele të paketimit përfundimtar, në një nga gjuhët zyrtare të OIE-së (anglisht, frëngjisht, spanjisht); modelet paraqiten në bardh e zi dhe në formatin elektronik.

C. PËRMBLEDHJE TË HOLLËSISHME DHE KRITIKE

Në përputhje me nenin 11, pika 3, paraqiten përmbledhjet e hollësishme dhe kritike mbi rezultatet e testeve farmaceutike (fiziko-kimike, biologjike ose mikrobiologjike), të testeve të sigurisë dhe mbetjeve, të provave paraklinike dhe klinike, si dhe të testeve që vlerësojnë risqet e mundshme që paraqet PMV kundrejt mjedisit.

Çdo përmbledhje e hollësishme dhe kritike përgatitet mbështetur në njohuritë shkencore në kohën e dorëzimit të kërkesës. Ajo përmban një vlerësim të testeve dhe provave të ndryshme, që përbëjnë dosjen e certifikatës së tregtimit, si dhe trajton të gjitha pikat e rëndësishme për vlerësimin e cilësisë, sigurisë dhe efektshmërisë së PMV-ve. Aty jepen rezultate të hollësishme të testeve dhe provave të cilave u është nënshtruar PMV në fjalë si dhe referencat e sakta bibliografike.

Të gjitha të dhënat e rëndësishme përmbledhen në një shtojcë, në formë tabelare ose grafike, nëse është e mundur. përmbledhjet e hollësishme dhe kritike dhe shtojca përmbajnë referenca të sakta për informacionin që është dhënë në dokumentacionin kryesor.

Përmbledhjet e hollësishme dhe kritike jenë me datë dhe të nënshkruara, të shoqëruara me një informacion mbi formimin profesional të autorit/atij që i ka përgatitur, duke treguar edhe lidhjen profesionale të autorit me kërkuarin.

Kur autoriteti kompetent ka shpallur publikisht se informacioni kimik, farmaceutik dhe biologjik/ mikrobiologjik për produktin përfundimtar mund të përfshihen në dosje vetëm në formatin e Dokumentit të Përbashkët Teknik, përmbledhjet e hollësishme dhe kritike mbi rezultatet e testeve farmaceutike mund të paraqiten në formatin e përmbledhjes së përgjithshme të cilësisë.

PJESA 2: INFORMACIONI FARMACEUTIK (FIZIKO-KIMIK, BIOLOGJIK OSE MIKROBIOLOGJIK) (CILËSIA)

Parimet dhe kërkesat themelore

Informacioni dhe dokumentet që shoqërojnë kërkesën për certifikatën e tregtimit në pajtim me nenin 11, pika 3, germa “j”, dorëzohen në përputhje me kërkesat e mëposhtme.

Të dhënat farmaceutike (fiziko-kimike, biologjike ose mikrobiologjike) përfshijnë informacionin për lëndët aktive dhe PMV përfundimtare mbi procesin e prodhimit, karakteristikat dhe vetitë, procedurat dhe kërkesat për kontrollin e cilësisë, qëndrueshmërinë dhe përshkrimin e përbërjes, zhvillimin dhe paraqitjen e PMV.

Pjesë e dokumentacionit janë të gjitha monografitë, përfshirë monografitë e përgjithshme dhe kapitujt e përgjithshëm të Farmakopesë Evropiane, të farmakopesë kombëtare, ose në mungesë të saj, të një vendi të BE.

Të gjitha procedurat e testimit plotësojnë kriteret për analizat dhe kontrollin e cilësisë së lëndëve të para dhe produktit përfundimtar dhe marrin parasysh kërkesat dhe udhëzimet e përcaktuara. Paraqiten edhe rezultatet e studimeve të validimit.

Të gjitha procedurat e testimit përshkruhen me saktësi dhe në hollësi që të mund të riprodhohen në testet e kontrollit që kryhen me kërkesën e autoritetit kompetent: çdo aparat ose pajisje e veçantë, që mund të jetë përdorur përshkruhet në hollësinë e nevojshme, mundësisht e shoqëruar me një diagrame. Gjithashtu, duhen dhënë formulat e reagjentëve laboratorike së bashku me metodën e përgatitjes së tyre. Në rastin e procedurave të përfshira në Farmakopenë Evropiane, farmakopenë kombëtare ose në farmakopenë e një vendi të BE-së, ky përshkrim mund të zëvendësohet nga një referencë e hollësishme e farmakopesë në fjalë.

Brenda mundësive duhen përdorur materiale referencë kimike dhe biologjike të Farmakopesë Evropiane. Nëse përdoren material dhe standarde të tjera referencë ato duhen përcaktuar dhe përshkruar në hollësi.

Në rastet kur lënda aktive është e përfshirë në një produkt mjekësor për përdorim te njerëzit, dokumentacioni i kërkuar në lidhje me lëndën aktive të produktit përfundimtar, mund të zëvendësohet me informacionin kimik, farmaceutik dhe biologjik/mikrobiologjik.

Informacioni kimik, farmaceutik dhe biologjik/ mikrobiologjik për lëndën aktive ose produktin përfundimtar mund të përfshihen në dosje vetëm në formatin e Dokumentit të Përbashkët Teknik, kur autoriteti kompetent e lejon dhe njofton publikisht.

A. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE E LËNDËVE PËRBËRËSE

1. Përbërja cilësore

Përbërja cilësore e të gjithë përbërësve të produktit mjekësor nënkupton përcaktimin ose përshkrimin e: a) lëndës/ve aktive; b) përbërësit e eksipienteve, cilado qoftë natyra e tyre ose sasia e përdorur, përfshirë dhe lëndët ngjyuese, konservantët, adjuvantët, stabilizuesit, lëndët trashëse, emulsifikuesit, lëndët përmirësuese të shijes dhe lëndët aromatike; c) përbërësit e shtresës së jashtme të PMV-së që gëlltiten ose që përdoren në kafshë, të tilla si kapsulat, kapsulat xhelatinoze etj.

Në raste të tilla, dokumentacione, shoqërohet me çdo të dhënë të rëndësishme në lidhje me paketimin e brendshëm dhe nëse duhet edhe mbi paketimin e jashtëm, përfshi dhe (kur nevojitet) mënyrën e mbylljes, bashkë me hollësitë e pajisjes me të cilën përdoret dhe me të cilën pajiset PMV.

2. Terminologjia e zakonshme

Terminologjia e zakonshme që përdoret në përshkrimin e përbërësve të PMV, pavarësisht nga zbatimi i dispozitave të tjera të nenin 11, pika 3, germa “c”, nënkupton:

a) në lidhje me përbërësit të cilët përfshihen në Farmakopenë Evropiane, ose nëse jo, përfshihen në farmakopetë e vendeve të BE, emrin kryesor të përdorur në monografinë përkatëse, referuar farmakopesë në fjalë,

b) në lidhje me përbërësit e tjerë, emrin ndërkombëtar të jopronësisë (INN) të këshilluar nga OBSH, që mund të shqyrtohet nga një tjetër emër jopronësie, ose nëse jo, përcaktimin e saktë shkencor; përbërësi që nuk kanë një INN ose një përcaktim të saktë shkencor, përshkruhen si dhe nga së janë përgatitur apo plotësuar, dhe nëse nevojitet edhe hollësi të tjera të rëndësishme,

c) në lidhje me lëndën ngjyruese.

3. Përbërja sasiore

3.1. Në mënyrë që të jepet përbërja sasiore e të gjitha lëndëve aktive të PMV, është e nevojshme, në varësi të formës farmaceutike në fjalë, të saktësojë sasinë ose numrin e njësive të veprimtarisë biologjike, ose për njësi dozë ose për njësi të sasisë ose vëllimit, për secilën lëndë aktive.

Njësitë e veprimtarisë biologjike përdoren për lëndët, të cilat nuk mund të përcaktohen kimikisht. Njësitë Ndërkombëtare të veprimtarisë biologjike të përcaktuara nga OBSH përdorën nëse është e mundur. Nëse nuk është përcaktuar një njësi ndërkombëtare, njësitë e veprimtarisë biologjike shprehen në mënyrë të tillë që të japin një informacion të qartë mbi veprimtarinë e lëndëve, duke përdorur nëse mundet njësitë e Farmakopesë Evropiane.

Kur është e mundur, jepet aktiviteti biologjik për njësi të sasisë ose vëllimit. Ky informacion shoqërohet edhe me informacione të tjera shtesë:

a) për PMV-të me një dozë të vetme, jepet sasia ose njësitë e aktivitetit biologjik për çdo lëndë aktive në njësinë e dozës, duke mbajtur parasysh vëllimin e përdorshëm të PMV, pas përzierjes me solucionin tretës,

b) për PMV-të që përdoren me pika, jepet sasia ose njësitë e aktivitetit biologjik të çdo lëndë aktive që përmbahet në çdo pikë ose që përmbahen në numrin e pikave që i përkasin 1 ml ose 1g të PMV,

c) për shurupet, emulsionet, përgatitjet granulare dhe format e tjera farmaceutike që përdoren në sasi të matshme, jepet sasia ose njësitë e aktivitetit biologjik të çdo lëndë aktive për sasinë e matur.

3.2. Lëndët aktive të pranishme në formën e përbërjeve ose derivative përshkruhen nga ana sasiore me masën e tyre totale, dhe nëse nevojitet ose kur ka rëndësi, nga masa e pjesës ose pjesëve aktive të molekulës.

3.3. Për PMV-të që përmbajnë një lëndë aktive që i është nënshtruar një kërkesë për autorizim tregtimi në çdo vend anëtar të BE për herë të parë, paraqitja sasiore e një lëndë aktive, e cila është kripë ose hidrat shprehet si masa e pjesës ose pjesëve aktive të molekulës. të gjitha PMV e autorizuar në vijim në vendet anëtare, përbërjen sasiore e kanë të paraqitur në të njëjtën mënyrë për të njëjtën lëndë aktive.

4. Zhvillimi i produktit

Paraqitet një shpjegim në lidhje me zgjedhjen e përbërjes, përbërësit, paketimin e brendshëm, paketimin e mëtejshëm të mundshëm, paketimin e jashtëm nëse nevojitet, funksionin e mundshëm të eksipientit në produktin përfundimtar dhe mënyrën e prodhimit të produktit përfundimtar. Ky shpjegim mbështetet me të dhëna shkencore mbi zhvillimet farmaceutike. Karakteristikat mikrobiologjike (pastërtia mikrobiologjike dhe veprimtaria antimikrobike) dhe udhëzimet e përdorimit vërtetohen për qëllimin e përdorimit të PMV-së, siç përcaktohet në dosjen e kërkesës për certifikatën e tregtimit.

B. PËRSHKRIMI I METODËS SË PRODHIMIT

Në përshkrimin e metodës së prodhimit jepen emri, adresa dhe përgjegjësia e çdo prodhuesi dhe çdo vendi apo mjedisi prodhimi e propozuar që përfshihen në prodhimin dhe testimin e PMV-së.

Përshkrimi i metodës së prodhimit që shoqëron kërkesën për autorizimin e tregtimit në përputhje me nenin 11, pika 3, germa “d”, hartohet në një mënyrë të tillë që të japë një përmbledhje të përshtatshme të natyrës së veprimeve të përdorura.

Për këtë arsye përfshijë të paktën:

- përmenden fazat e ndryshme të prodhimit, që të mund të bëhet një vlerësim nëse proceset e përdorura në prodhimin e formës farmaceutike mund të kenë shkaktuar një ndryshim me efekt të kundërt të përbërësit;

- në rastin e prodhimit të pandërprerë/pashkëputur, të dhëna të plota mbi masat paraprake të marra për të garantuar homogjenitetin e produktit përfundimtar;

- formulën aktuale të prodhimit, me të dhënat sasiore të të gjitha lëndëve të përdorura, ndërsa sasitë e eksipientëve mund të jepen në një mënyrë të përafërt në sasi për aq sa e lejon forma farmaceutike; gjithashtu, duhen përmendur të gjitha lëndët që mund të humbasin gjatë prodhimit si dhe çdo tepricë duhet treguar dhe justifikuar;

- një deklaratë për fazat e prodhimit gjatë të cilave merren kampione për testet e kontrollit gjatë prodhimit dhe kufijtë e zbatueshëm, kur të dhëna të tjera në dokumentet që mbështetin kërkesën që tregojnë së këto teste janë të nevojshme për kontrollin e cilësisë të produktit përfundimtar,

- studimet eksperimentale që vërtetojnë procesin e prodhimit dhe nëse nevojitet një skemë të procesit të vërtetimit/validimit për partitë në shkallë prodhimi;

- për produktet sterile, ku përdoren kushtet standarde të sterilizimit jofarmaceutik, hollësi mbi proceset e sterilizimit dhe/ose procedurat aseptike të përdorura.

C. KONTROLLET E LËNDËVE TË PARA

1. Kërkesa të përgjithshme

Për qëllimet e këtij paragrafi, me “lëndë e parë” kuptohen të gjithë përbërësit e PMV-ve dhe nëse nevojitet edhe të paketimit përfshirë edhe mbylljen e tij, siç përmendet në Seksionin A, pika 1 më sipër.

Dosja përfshin specifikime dhe informacion mbi testet që duhen kryer për kontrollin e cilësisë të të gjitha partive të lëndëve të para.

Testet rutinë që kryhen mbi çdo parti të lëndëve të para të njëjta me ato që janë deklaruar në kërkesën për autorizimin e tregtimit. Në rast se përdoren teste të tjera nga ato që përmenden në një farmakope, ato justifikohen duke sjelle dëshmi/prova që lëndët e para plotësojnë kërkesat e cilësisë të asaj farmakopeje.

Në rastet kur Drejtoria Evropiane për Cilësinë e Medikamenteve dhe Kujdesin Shëndetësor ka lëshuar një Certifikatë Përshtatshmërie për një lëndë të parë, lëndë aktive ose eksipient, kjo certifikatë përbën referencën për monografitë e përshtatshme të *Farmakopesë Evropiane*.

Në rastet kur i referohet një Certifikatë të Përshtatshmërisë, prodhuesi duhet t’i japë një garanci me shkrim kërkuar që procesi i prodhimit nuk është ndryshuar pas lëshimit të Certifikatës së Përshtatshmërisë nga Drejtoria Evropiane për Cilësinë e Medikamenteve dhe Kujdesin Shëndetësor.

Lëndët e para shoqërohen me Certifikatën e Analizave, me qëllim që të tregohet përputhja me specifikimet e përcaktuara.

1.1. Lëndët aktive

Në dosje përfshihen emri, adresa dhe përgjegjësia e çdo prodhuesi dhe çdo vendi ose mjedisi prodhimi, që përfshihen në prodhimin dhe testimin e një lëndë aktive.

Për një lëndë aktive të përcaktuar qartë, prodhuesi i lëndës aktive ose kërkuar mund të vendosin që informacioni i mëposhtëm t’i dorëzohet drejtpërsëdrejti autoritetit kompetent në një dokument të veçantë nga prodhuesi i lëndës aktive si një Skedë Kryesore e Lëndës Aktive:

- a) një përshkrim i hollësishëm i procesit të prodhimit;
- b) një përshkrim i kontrollit të cilësisë gjatë prodhimit;
- c) një përshkrim i procesit të validimit.

Në këtë rast, prodhuesi do t’i sigurojë kërkuar të gjitha të dhënat që mund t’i duhen për të marrë përgjegjësinë për PMV-të. Prodhuesi do t’i pohojë me shkrim kërkuar të siguron cilësinë e produktit për secilën parti prodhimi dhe se nuk ndryshojë procesin e prodhimit ose specifikimet pa e njoftuar kërkuar. Dokumentet dhe informacioni që mbështet kërkesën për një ndryshim të tillë duhet t’i dërgohen autoritetit kompetent, si edhe kërkuar kur ato prekin pjesën e tij të Skedës Kryesore të Lëndës Aktive.

Gjithashtu, paraqitet informacion shtese mbi metodën e prodhimit, mbi kontrollin e cilësisë dhe papastërtitë si dhe të dhëna mbi strukturën molekulare në rastet kur nuk ka një Certifikate Përshtatshmërie për lëndën aktive:

1. Informacioni mbi procesin e prodhimit përfshin një përshkrim të procesit të prodhimit të lëndës aktive që përfaqëson përgjegjësinë e kërkuarit për prodhimin e lëndës aktive. Të gjitha lëndët që nevojiten për prodhimin e lëndës/ve aktive listohen, duke përcaktuar së në cilën fazë gjatë procesit përdoret secila lëndë . Gjithashtu, siguroar informacion mbi cilësinë dhe kontrollin e atyre lëndëve , si dhe informacion që tregon se lëndët plotësojnë standardet që janë të përshtatshme për përdorimin e parashikuar.

2. Informacioni mbi kontrollin e cilësisë përmban testet (përfshirëse dhe kriteret e pranimit) që kryhen në çdo fazë kritike, informacion mbi cilësinë dhe kontrollin e prodhimit të ndërmjetëm dhe procesin e validimit dhe/ose studimet e vlerësimit nëse nevojiten. Gjithashtu, përmban edhe të dhënat e validimit për metodat analitike të zbatuara për lëndën aktive, nëse nevojitet.

3. Informacioni mbi papastërtitë përshkuan papastërtitë e parashikuara së bashku me nivelet dhe natyrën e papastërtive të vërejtura. Gjithashtu, përmban informacion mbi sigurinë e këtyre papastërtive, nëse nevojitet.

4. Për PMV-të bioteknologjike, të dhënat e strukturës molekulare përfshijnë sekuencën skematike të aminoacideve dhe masën molekulare relative.

1.1.1. Lëndët aktive të listuara në farmakope

Për të gjitha lëndët aktive që janë në përbërje të PMV-së zbatohen monografite e përgjithshme dhe specifike të *Farmakopesë Evropiane*.

Përbërësit që plotësojnë kërkesat e Farmakopesë Evropiane, të farmakopesë kombëtare ose të farmakopeve në një vend tjetër anëtar të BE, konsiderohen se përputhen mjaftueshëm me kërkesat e nenit 11, pika 3, germa “I”. Në këtë rast përshkrimi i metodave analitike dhe procedurave zëvendësohet në secilin seksion të rëndësishëm me referencën përkatëse të farmakopesë në fjalë.

Në rastet kur një specifikim që përmbahet në një monografi të *Farmakopesë Evropiane* ose në farmakopenë kombëtare apo një farmakope të një vendi anëtar të BE është e pamjaftueshme për të garantuar cilësinë e lëndës, autoriteti kompetent mund të kërkojë specifikime më të përshtatshme nga kërkuari, përfshire dhe kufijtë për papastërtitë specifike me procedurat e testimit të validuara.

Autoriteti kompetent njofton autoritetet përgjegjëse për farmakopenë në fjalë. Mbajtësi i certifikatës së tregtimit i dorëzon autoriteteve të kësaj farmakopeje të gjitha hollësitë në lidhje me pamjaftueshmëritë e pretenduara si dhe specifikimet shtesë të zbatuara.

Në mungesë të një monografie të *Farmakopesë Evropiane* për një lëndë aktive, dhe kur lënda aktive është përshkruar në një farmakope të një vendi anëtar të BE, kjo monografi mund të zbatohet.

Në rastet kur një lëndë aktive nuk është përshkruar as në *Farmakopenë Evropiane* dhe as në farmakopenë kombëtare ose atë të një vendi anëtar të BE, mund të pranohet përputhja me monografinë e një vendi tjetër, nëse ajo tregohet në mënyrë të përshtatshme. Në raste të tilla kërkuari dorëzon një kopje të monografisë të shoqëruar me përkthim. paraqiten të dhëna që tregojnë aftësinë e monografisë për të kontrolluar siç duhet cilësinë e lëndës aktive.

1.1.2. Lëndët aktive që nuk janë në farmakope

Përbërësit që nuk janë dhënë në asnjë farmakope përshkruhen në formën e një monografie sipas formatit të mëposhtëm:

a) emri i përbërësit që plotëson kërkesat e Seksionit A, pika 2, duhet shoqëruar me çdo sinonim të emrit tregtar apo shkencor;

b) përcaktimi i lëndës, në një formë të ngjashme me atë të përdorur në *Farmakopenë Evropiane*, shoqërohet nga çdo e dhënë shpjeguese e nevojshme, që lidhen veçanërisht me

strukturën molekulare. Në rastet kur lëndët mund të përshkruhen vetëm me metodën e prodhimit të tyre, përshkrimi është i hollësishëm mjaftueshëm për të karakterizuar një lëndë që është e pandryshueshme si në përbërje ashtu dhe në efektet e saj;

c) metodat e identifikimit mund të përshkruhen në formën e teknikave të plota siç përdoren për prodhimin e lëndës dhe në formën e testeve rutinë që nevojitet të kryhen;

d) testet e pastërtisë përshkruhen në lidhje me çdo papastërti të parashikuar, veçanërisht me ato që mund të kenë një ndikim të dëmshëm dhe nëse nevojitet, edhe me ato që duke pasur parasysh kombinimin e lëndëve të cilave ju referohet kërkesa, mund të ndikojnë negativisht mbi qëndrueshmërinë e PMV-së ose të ndryshojnë rezultatet analitike;

e) testet dhe kufijtë për kontrollin e parametrave me rëndësi të produktit përfundimtar, të tilla si madhësia e pjesëzave dhe steriliteti përshkruhen dhe nëse është e nevojshme edhe metodat të jenë të validuara;

f) në lidhje me lëndët e përbëra me origjinë bimore ose shtazore bëhet një dallim ndërmjet rastit kur efektet e shumëfishta farmakologjike e bëjnë të nevojshëm kontrollin kimik, fizik ose biologjik të përbërësve kryesorë, si dhe rastit kur Lëndët që përmbajnë një ose më shumë grupe të lëndëve aktive që kanë një veprim të njëjtë, për të cilat mund të pranohet një metodë e përgjithshme e dozimit.

Këto të dhëna tregojnë që kompleti i procedurave të testimit është i mjaftueshëm për të kontrolluar cilësinë e lëndëve aktive nga burime të përcaktuara.

1.1.3. Karakteristikat fiziko-kimike përgjegjëse që ndikojnë në biovlefshmërinë

Informacionet e mëposhtme që kanë lidhje me lëndët aktive, nëse janë ose jo të listuara në farmakopetë, paraqiten si pjesë e përshkrimit të përgjithshëm të lëndëve aktive nëse biovlefshmëria e PMV-së varet prej tyre:

- forma kristaline dhe koeficientet e tretshmërisë;
- madhësia e grimcave, pas bluarjes;
- gjendja e hidratimit;
- koeficienti i ndarjes vaj/ujë;
- vlerat PK/PH.

Tre të parat nuk zbatohen për lëndët që përdoren vetëm në solucionet.

1.2. Eksipientët

Për të gjitha lëndët përbërëse të PMV-ve zbatohen monografitë e përgjithshme dhe specifike të Farmakopesë Evropiane.

Eksipientet përputhen me kërkesat e monografive të përshtatshme të Farmakopesë Evropiane. Nëse mungojnë monografi të tilla, mund t'i referohen farmakopesë të një vendi anëtar të BE. Në mungesë të një monografie të tillë, mund t'i referohen farmakopesë të një vendi jo anëtar të BE. Në këtë rast vërtetohet përshtatshmëria e kësaj monografie. Nëse nevojitet, Kërkesat e monografisë shoqërohen me teste shtesë për të kontrolluar parametra të tillë si madhësia e grimcave, sterilitetin, tretësit të mbetur. Në mungesë të një monografie të farmakopesë propozohet dhe shpjegohet një specifikim. Ndiqen kërkesat për specifikime për lëndën aktive siç janë përcaktuar me seksionin 1.1.2 (germa "a" deri "e"). Gjithashtu, paraqiten edhe metodat e propozuara dhe të dhënat që mbështesin validimin e tyre.

Lëndët ngjyresuese që përfshihen në PMV plotësojnë kërkesat e legjislacionit mbi përdorimin e ngjyresve në barna, me përjashtim për disa PMV për përdorim ditor, të tillë si qaforet insekticide dhe matrikujt e veshëve, ku është argumentuar përdorimi i lëndëve të tjera ngjyresuese.

Për eksipientet që përdoren për herë të parë në një PMV ose përmes një rruge të re të përdorimit, duhen paraqitur hollësi mbi prodhimin, karakteristikat dhe kontrollet, me referenca që mbështetin të dhënat e sigurisë, si klinike ashtu dhe joklinike.

1.3. Sistemet e mbylljes së paketimit/shisheve

1.3.1. Lënda aktive

Duhet dhënë informacioni mbi sistemin e mbylljes së paketimit për lëndën aktive. Niveli i informacionit që kërkohet përcaktohet nga gjendja fizike (e lëngshme, e ngurtë) e Lëndës aktive.

1.3.2. Produkti Përfundimtar

Duhet dhënë informacioni mbi sistemin e mbylljes së paketimit për produktin përfundimtar. Niveli i informacionit që kërkohet përcaktohet nga rruga/mënyra e përdorimit të PMV-së dhe gjendja fizike (e lëngshme, e ngurtë) e formës së dozës.

Materialet e paketimit përputhen me kërkesat e monografive përkatëse të Farmakopesë Evropiane. Nëse monografi të tilla mungojnë, duhet t'u referohen farmakopeve të një vendi anëtar të BE. Në mungesë të një monografie të tillë, referimi mund t'i bëhet një farmakopeje të një vendi të tretë, ku në këtë rast tregohet përshtatshmëria e kësaj monografie.

Në mungesë të një monografie të Farmakopesë, një specifikim propozohet dhe argumentohet për materialin paketues.

Të dhënat shkencore mbi zgjedhjen dhe përshtatshmërinë e materialit paketues paraqiten. Për materialet e reja paketuese në kontakt me produktin, paraqitet informacion mbi përbërjen e tyre, prodhimin dhe sigurinë.

Duhet të jepen specifikimet dhe nëse nevojitet dhe të dhënat e efektshmërisë për çdo dozë ose mjeti të përdorimit që shoqëron PMV-të.

1.4. Lëndët me origjinë biologjike

Kur lëndët fillestare, të tilla si mikroorganizmat, indet me origjinë bimore ose shtazore, qelizat ose lëngjet e njeriut ose me origjinë shtazore (përfshirë dhe gjakun) ose struktura të qelizave bioteknologjike, përdoren në prodhimin e PMV, përshkruhet dhe dokumentohet origjina dhe historiku i lëndëve fillestare.

Përshkrimi i lëndëve të para përfshijnë strategjinë e prodhimit, procedurat e pastrimit dhe validimin e tyre si dhe të gjitha procedurat e kontrollit gjatë procesit të përcaktuara për të garantuar cilësinë, sigurinë dhe qëndrueshmërinë e produktit përfundimtar nga njëra parti e prodhimit në tjetrën.

Kur përdoren bankat qelizore, tregohet së karakteristikat e qelizave kanë mbetur të pandryshuara në nivelin e pasazhimit të përdorur për prodhimin dhe më tej.

Materiali i farës, bankat qelizore dhe sasitë e serumeve, dhe sa herë është e menduar, materialet fillestare prej të cilave ato rrjedhin testohet për agjentë të jashtëm.

Kur përdoren lëndë të para/fillestare me origjinë shtazore ose humane, përshkruhen masat e përdorura për të garantuar së ato nuk përmbajnë agjentë patogjenë të mundshëm.

Nëse prania e agjentëve patogjenë të mundshëm të jashtëm është e pashmangshme, materiali përdoret vetëm nëse përpunimi i mëtejshëm garanton eliminimin dhe/ose inaktivimin e tyre, dhe kjo validohet.

Dokumentacioni shoqërohet për të treguar që materiali i farës, qelizat, partitë e serumit dhe materialet e tjera që rrjedhin nga lloje kafshësh të rëndësishme për transmetimin e TSE-së (encefalopatia sfungjorore e transmetueshme) përputhen me shënimet udhëzuese mbi uljen e riskut të transmetimit të agjentëve shkaktarë të encefalopatisë sfungjorore nga njeriu dhe PMV, si dhe me monografitë përkatëse të Farmakopesë Evropiane. Certifikatat e përshtatshmërisë të lëshuara nga Drejtoria Evropiane për Cilësinë e Medikamenteve dhe Kujdesin Shëndetësor, me referencë për monografitë e përshtatshme të Farmakopesë Evropiane, mund të përdoren për të treguar përputhshmërinë.

D. TESTET E KONTROLLIT TË KRYERA NË FAZAT E NDËRMJETME TË PROCESIT TË PRODHIMIT

Dosja përmban informacion në lidhje me testet e kontrollit të produktit që mund të kryhen në një fazë të ndërmjetme të procesit të prodhimit, me qëllim për të garantuar qëndrueshmërinë e karakteristikave të produktit, teknike dhe të procesit të prodhimit.

Këto teste janë thelbësore për të kontrolluar përputhshmërinë e PMV-së me formulën kur, në mënyrë të veçantë, një kërkues propozon një metodë analitike për testimin e produktit përfundimtar që nuk përfshin testimin e të gjitha lëndëve aktive (ose të të gjithë përbërësve të eksipientit që u nënshtrohen të njëjtave kërkesa si lëndët aktive).

E njëjta zbatohet kur kontrolli i cilësisë i produktit përfundimtar varet nga testet e kontrollit gjatë procesit, veçanërisht nëse PMV-ja karakterizohet kryesisht nga metoda e tij e prodhimit.

Kur një produkt i ndërmjetëm mund të ruhet përpara përpunimit të mëtejshëm ose një bashkimi fillestar, jetëgjatësia e produktit të ndërmjetëm përcaktohet duke u mbështetur mbi të dhënat që dalin nga studimet e qëndrueshmërisë.

E. TESTET MBI PRODUKTIN PËRFUNDIMTAR

Për kontrollin e produktit përfundimtar, një parti e produktit përfundimtar përfshin të gjitha njësitë e një forme farmaceutike që janë prodhuar nga e njëjta sasi fillestare e materialeve/lëndëve dhe i janë nënshtruar të njëjtave seri të proceseve të prodhimit dhe/ose sterilizimit, ose në rastin e një procesi të vazhdueshëm prodhimi, të gjitha njësitë e prodhuara në një periudhë të dhënë kohe.

Kërkesa për autorizim tregtimi renditë ato teste, të cilat kryhen rutinë mbi çdo parti të produktit përfundimtar. Shpeshtësia e testeve të cilat nuk kryhen rutinë deklarohet. Tregohen, gjithashtu, edhe kufijtë e lëshimit.

Dosja përfshinë informacion në lidhje me testet e kontrollit mbi produktin përfundimtar në çastin e lëshimit. Ato dorëzohen në përputhje me kërkesat e mëposhtme.

Dispozitat e monografive të rëndësishme dhe kapitujve të përgjithshëm të Farmakopesë Evropiane, ose në mungesë të tyre, zbatohen ato të një vendi anëtar për të gjitha produktet e përcaktuara këtu.

Nëse përdoren procedurat e testeve dhe kufij të ndryshëm nga ato që janë treguar në monografitë përkatëse dhe kapitujt e përgjithshëm të Farmakopesë Evropiane ose në mungesë të saj në farmakopenë e një vendi anëtar të BE, kjo zgjedhje argumentohet duke siguruar prova se produkti përfundimtar, nëse testohet në përputhje me këto monografi, përmbushë kërkesat e cilësisë të kësaj farmakopeje për formën farmaceutike përkatëse.

1. Karakteristikat e përgjithshme të produktit përfundimtar

Disa teste të karakteristikave të përgjithshme të një produkti përfshihen gjithnjë mes testeve mbi produktin përfundimtar. Këto teste duhet, sa herë që është e mundur, të lidhen me kontrollin e peshës/masës mesatare dhe shmangiet maksimale, me testet mekanike, fizike ose mikrobiologjike, karakteristikat organoleptike, karakteristikat fizike si dendësia, pH, indeksi i thyerjes. Për secilën prej këtyre karakteristikave, standardet dhe kufijtë e tolerancës përcaktohen nga kërkuesi për çdo rast të veçantë.

Kushtet në të cilat kryhen testet, vendi dhe pajisjet që përdoren si dhe standardet përshkruhen me hollësi të saktë nëse ato nuk janë dhënë në Farmakopenë Evropiane ose farmakopenë e një vendi anëtar të BE; e njëjta vlen edhe për rastet kur nuk janë të zbatueshme metodat e përshkruara në këto farmakope.

Gjithashtu, format e ngurta farmaceutike që duhen dhënë nga goja duhet t'u nënshtrohen studimeve *in vitro* mbi shpejtësinë e çlirimit dhe zbërthimit të lëndës ose lëndëve aktive, përveç se argumentohet ndryshe. Këto studime kryhen edhe në rastet kur rruga e përdorimit është tjetër, nëse autoriteti kompetent veterinar e gjykon të nevojshme.

2. Identifikimi dhe testimi i lëndës/ve aktive

Identifikimi dhe testimi i lëndës/ve aktive kryhet ose mbi një kampion përfaqësues nga partia e prodhimit ose mbi një numër të njëjësive të dozës të analizuara individualisht.

Me përjashtim të rasteve kur ka një argumentim të përshtatshëm, shmangia maksimale e pranueshme në përmbajtjen e lëndës aktive të produktit përfundimtar nuk duhet t'i kalojë $\pm 5\%$ në kohën e prodhimit.

Duke u mbështetur në testet e qëndrueshmërisë, prodhuesi propozon dhe justifikon kufijtë e shmangies maksimale të pranueshme në përmbajtjen e lëndës aktive të produktit përfundimtar deri në fund të jetëgjatësisë së propozuar.

Në disa raste të përzierjeve veçanërisht komplekse, ku testimi i lëndëve aktive që janë të shumta në numër ose të pranishme në sasi shume të vogla kërkojnë një hetim të ndërlikuar të vështirë për të kryer në lidhje me çdo seri të prodhimit, testimi i një ose më shumë lëndëve aktive në produktin përfundimtar mund të mos kryhet, me kushtin e shprehur që teste të tilla kryhen në fazat e ndërmjetme në procesin e prodhimit. Kjo teknikë e thjeshtuar nuk mund të shtrihet për karakterizimin e lëndëve aktive. Ajo plotësohet nga një metodë e vlerësimit sasior, që i mundëson autoritetit kompetent të kontrollojë përputhjen e PMV-së me specifikimet e tij pasi ai është hedhur në treg.

Prova biologjike *in vivo* ose *in vitro* janë të detyrueshme kur metodat fiziko-kimike nuk mund të sigurojnë informacionin e duhur mbi Cilësinë e produktit. Kjo provë, sa herë që është e mundur, përfshin materialet e referencës dhe analizën statistikore që lejon përllogaritjen e kufijve të besueshmërisë. Në rastet kur këto teste nuk mund të kryhen mbi produktin përfundimtar, ato mund të kryhen në një fazë të ndërmjetme të procesit të prodhimit, sa më afër të jetë e mundur në fund të tij.

Kur të dhënat e dhënë në seksionin B tregojnë së një tepriçë e konsiderueshme e dozës së lëndës aktive përdoret për prodhimin e produktit ose kur të dhënat e qëndrueshmërisë tregojnë se niveli i lëndës aktive pëson rënie gjatë ruajtjes, përshkrimi i metodave të kontrollit të produktit përfundimtar përfshin, nëse është e nevojshme, analiza kimike dhe nëse nevojitet edhe hetimin toksiko-farmakologjik të ndryshimeve që kjo lëndë ka pësuar, dhe ndoshta karakterizimin dhe/ose provën e produkteve të përkeqësimit.

3. Identifikimi dhe prova e përbërësve të eksipientit

Testi i identifikimit si dhe testet e kufirit të sipërm dhe të poshtëm janë të detyrueshme për çdo agjent konservues antimikrobiologjik dhe për çdo eksipient që mund të ndikojë biovlefshmërinë e lëndës aktive, me përjashtim të rasteve kur biovlefshmëria garantohej përmes testeve të tjera të përshtatshme. Testi i identifikimit dhe testi i kufirit të sipërm janë të detyrueshëm për çdo eksipient që mund të ndikojë negativisht mbi funksionet fiziologjike, ndërsa testi i kufirit të poshtëm përfshihet për antioksidantet në kohën e lëshimit/lirimit.

4. Testet e sigurisë

Përveç testeve toksiko-farmakologjike rezultatet e të cilave dorëzohen me kërkesën për autorizimin e tregtimit, në dosjen analitike paraqiten edhe kontrollet e testeve të sigurisë, të tilla si steriliteti dhe endotoksinat bakteriale, në të gjitha rastet kur këto kontrolle kryhen rutinë për të kontrolluar Cilësinë e produktit.

F. TESTI I QËNDRUESHMËRISË

1. Lënda/ët aktive

Përcaktohet një periudhë ritestimi dhe kushtet e ruajtjes të lëndës/ve aktive me përjashtim të rastit kur lënda/ët aktive është çështje e një monografie në Farmakopenë Evropiane dhe prodhuesi i produktit Përfundimtar e riteston plotësisht Lëndën aktive menjëherë përpara përdorimit të saj në prodhimin e produktit Përfundimtar.

Periudha e re e përcaktuar e ritestimit dhe kushtet e ruajtjes mbështeten te studimet e qëndrueshmërisë, paraqiten lloji i studimeve të qëndrueshmërisë të kryera, protokollat e përdorur, procedurat analitike të përdorura dhe validimi i tyre së bashku me rezultatet e hollësishme. Gjithashtu, paraqitet dhe një angazhim i marrë në lidhje me qëndrueshmërinë dhe një përmbledhje e protokollit.

Megjithatë, nëse një certifikatë e qëndrueshmërisë për lëndën aktive nga burimi i propozuar është e vlefshme dhe përcakton një periudhë ritestimi dhe kushte të ruajtjes, të dhënat e qëndrueshmërisë për lëndën aktive nga ky burim nuk kërkohen.

2. Produkti Përfundimtar

Duhet përfshirë një përshkrim të kërtimeve përmes të cilave janë përcaktuar jetëgjatësia, kushtet e rekomanduara të ruajtjes dhe specifikimet në fund të jetëgjatësisë së propozuar nga kërkuksi.

Përkrahjet edhe lloji i studimeve të qëndrueshmërisë të kryera, protokollet e përdorura, procedurat analitike të përdorura dhe validimi i tyre së bashku me rezultatet e hollësishme.

Kur një produkt përfundimtar rehidratohet ose hollëhet përpara përdorimit jepet të dhëna të hollësishme për jetëgjatësinë e propozuar dhe specifikimet për produktin e rehidratuar ose të holluar, të mbështetura me të dhënat e nevojshme të qëndrueshmërisë.

Në rastin e kontenitorëve që përmbajnë shumë doza, kur nevojitet, duhen dhënë të dhënat e qëndrueshmërisë për të justifikuar jetëgjatësinë e produktit pas hapjes së parë të kontenitorit, si dhe specifikimet e përdorimit.

Kur një produkt përfundimtar mbështet rritjen e produkteve degraduese, kërkuksi duhet t'i deklarojë këto produkte dhe të përcaktojë metodat e identifikimit dhe procedurat e testimit.

Përfundimet përmbajnë rezultatet e analizave, që justifikojnë jetëgjatësinë e propozuar dhe nëse nevojitet, jetëgjatësinë gjatë përdorimit, sipas kushteve të rekomanduara të ruajtjes dhe specifikimet e produktit përfundimtar në fund të jetëgjatësisë, si dhe jetëgjatësinë gjatë përdorimit të produktit përfundimtar sipas këtyre kushteve të rekomanduara të ruajtjes, nëse nevojitet.

Gjithashtu, përcaktohen edhe niveli maksimal i pranueshëm individual dhe total i produkteve të degradimit në fund të jetëgjatësisë.

Dorëzohet një studim i ndërveprimit ndërmjet produktit dhe kontenitorit, sa herë që risku i një ndërveprimi të tillë është i mundshëm, veçanërisht në rastet e produkteve që injektohen.

Duhet dorëzuar angazhimi i qëndrueshmërisë me një përmbledhje të protokollit.

G. INFORMACIONE TË TJERA

Në dosje mund të përfshihen edhe informacioni në lidhje me cilësinë e PMV -ve që nuk janë përfshirë në seksionet paraardhës.

Për premikset e medikuara (produkte që futen në ushqimet e medikuara të kafshëve), përfshihet informacioni mbi normat e përfshirjes, udhëzime për futjen në ushqime, homogenitetin në ushqim, pajtueshmëria me ushqimin për kafshë, qëndrueshmërinë në ushqimin për kafshë si dhe jetëgjatësinë e propozuar. Gjithashtu, duhet dhënë edhe një specifikim për ushqimet e medikuara për kafshë, që prodhohen duke përdorur këto premikse, në lidhje me udhëzimet e rekomanduara të përdorimit.

PJESA 3: TESTET E SIGURISË DHE TË MBETJEVE

Informacioni dhe dokumentet që shoqërojnë kërkesën për autorizimin e tregtimit në përputhje me paragrafin e dytë dhe të katërt të nenit 11, pika 3, germa “j” dorëzohen në përputhje me kërkesat e mëposhtme.

A. Testet e sigurisë

KAPITULLI I: KRYERJA E TESTEVE

Dokumentacioni i sigurisë të paraqesë:

a) toksicitetin e mundshëm të PMV-ve dhe çdo efekt të rrezikshëm ose të padëshirueshëm që mund të ndodhë në kushtet e propozuara të përdorimit në kafshë; këto vlerësohen në lidhje me shkallën e gjendjes patologjike në fjalë;

b) efektet e mundshme të dëmshme të njeriut të mbetjeve të PMV-ve ose lënda në produktet ushqimore të rrjedhura nga kafshët e trajtuara dhe çfarë vështirësish këto mbetje mund t'i krijojnë përpunimit industrial të produkteve ushqimore;

c) risqet e mundshme që mund të rezultojnë nga ekspozimi i njeriut kundrejt PMV-ve, p.sh., gjatë përdorimit të PMV-së të kafsha;

d) risqet e mundshme për mjedisin që rezultojnë nga përdorimi i PMV-së.

Të gjitha rezultatet janë të besueshme dhe të vlefshme në përgjithësi. Për këtë qëllim, kur të jetë e mundur, përdoren procedurat matematikore dhe statistikore në planifikimin e metodave

eksperimentale dhe në vlerësimin e rezultateve. Përveç këtyre, sigurohet informacion edhe mbi mundësitë terapeutike të produktit dhe mbi rreziqet që lidhen me përdorimin e tij.

Në disa raste mund të nevojitet të testohen edhe metabolitet e përbërjes bazë, kur këto përfaqësojnë mbetjet që kanë rëndësi.

Një eksipient i përdorur për herë të parë në fushën farmaceutike trajtohet si një lëndë aktive.

1. Identifikimi i saktë i produktit dhe lëndës/ve të tij aktive:

- emri ndërkombëtar jo i pronësisë (INN);
- emri IUPAC (Bashkimi Ndërkombëtar i Kimisë së Pastër dhe të Aplikuar);
- numri CAS (i shërbimit abstrakt kimik);
- klasifikimi terapeutik, farmakologjik dhe kimik;
- sinonimet dhe shkurtimet;
- formula strukturore;
- formula molekulare;
- pesha molekulare;
- shkalla e papastërtisë;
- përbërja cilësore dhe sasiore e papastërtive;
- përshkrimi i vetive fizike;
- pika e shkrirjes;
- pika e vlimit;
- presioni i avullit;
- tretshmëria në ujë dhe tretës organikë e shprehur në g/l, me treguesin e temperaturës;
- dendësia;
- spektri i përthyerjes, rrotullimit etj.;
- formulimi i produktit.

2. Farmakologjia

Studimet farmakologjike janë të një rëndësie themelore në sqarimin e mekanizmit përmes të cilit PMV-ja prodhon efektet e tij terapeutike dhe për këtë arsye studimet farmakologjike të kryera në kafshët e eksperimentit dhe llojet e kafshëve të shënjestruara përfshihen në Pjesën 4. Gjithashtu, studimet farmakologjike mund të ndihmojnë edhe në kuptimin e fenomeneve toksikologjike. Për më tepër, kur një PMV prodhon efekte farmakologjike në mungesë të efekteve toksikologjike ose në doza më të ulëta se ato të kërkuara për të shkaktuar toksicitet, këto efekte farmakologjike merren parasysh gjatë vlerësimit të sigurisë së PMV-së.

Prandaj dokumentimi i sigurisë paraprihet gjithmonë nga hollësitë e hetimeve farmakologjike të kryera te kafshët e laboratorit dhe i gjithë informacioni i rëndësishëm i vëzhguar gjatë studimeve klinike te kafshët e shënjestruara.

2.1. Farmakodinamika

Informacioni mbi mekanizmin e veprimit të lëndës/ve aktive duhet siguruar, së bashku me informacionin mbi efektet farmakodinamike parësore dhe dytësore në mënyrë që të ndihmojë në të kuptuarin e çdo efekti të kundërt në studimet në kafshë.

2.2. Farmakokinetika

Duhet siguruar të dhëna mbi fatin e lëndës aktive dhe metabolitëve të saj në llojet e përdorura në studimet toksikologjike, që përfshijnë përthithjen, shpërndarjen, metabolizmin dhe ekskretimin (ADME). Të dhënat lidhen me gjetjet e dozë/efektit në studimet farmakologjike dhe toksikologjike për të përcaktuar ekspozimin e përshtatshëm. Krahasimi me të dhënat e farmakokinetikës të përfuara në studimet e llojeve të shënjestruara, pjesa 4, kapitulli I, seksioni A.2 përfshihet në pjesën 4 në mënyrë për të përcaktuar lidhjen e rezultateve të përfuara në studimet toksikologjike për toksicitetin në kafshët e ku përdoret.

3. Toksikologjia

Dokumentacioni mbi toksikologjinë paraqitet sipas udhëzimeve të botuara nga Agjencia Evropiane e Medikamenteve për sa i përket qasjes së përgjithshme për testimin dhe udhëzimet mbi studimet e veçanta.

Këto udhëzime përfshijnë:

1. testet bazë/kryesore që kërkohen për të gjitha PMV-të e reja që përdoren në kafshët prodhuese të ushqimeve në mënyrë për të vlerësuar sigurinë e çdo mbetjeje të pranishme në ushqimin për konsum nga njerëzit;
2. testet shtesë që mund të kërkohen në varësi të shqetësimeve specifike toksikologjike të tilla si ato që lidhen me strukturën, klasën dhe mënyrën e veprimit të lëndës/ve aktive;
3. testet speciale që mund të ndihmojnë në interpretimin e të dhënave të përfuara në testet bazë ose shtesë.

Studimet kryhen me lëndën/t aktive, jo me produktin e plotë. Nëse kërkohen studime të produktit të plotë, kjo specifikohet në tekstin më poshtë.

3.1. Toksiciteti i një doze të vetme

Studimet e toksicitetit të një doze të vetme mund të përdoren për të parashikuar:

- efektet e mundshme të mbidozës akute në kafshët ku përdoret,
- efektet e mundshme të përdorimit aksidental te njeriu,
- dozat që mund të përdoren në studimet e dozës së përsëritur.

Studimet e toksicitetit të një doze të vetme zbulojnë efektet akute toksike të lëndës dhe kohën e duhur për fillimin dhe përfundimin e tyre.

Studimet që kryhen zgjidhen me synimin që të sigurojnë informacion mbi sigurinë e përdoruesit, p.sh., nëse ekspozimi i konsiderueshëm përmes inhalimit ose kontaktit me lëkurën i përdoruesit të PMV, rrugët e ekspozimit studiohen.

3.2. Toksiciteti i dozës së përsëritur

Testet e toksicitetit të dozës së përsëritur synojnë të zbulojnë çdo ndryshim fiziologjik dhe/ose patologjik që shkaktohet nga përdorimi i përsëritur i lëndës aktive ose kombinimit të lëndëve aktive që janë në shqyrtim, dhe të përcaktojnë së si lidhen këto ndryshime me dozimin.

Në rastin e lëndëve aktive farmakologjike të PMV-ve që përdoret vetëm në kafshët joprodhuese të ushqimeve, një studim i toksicitetit të dozës së përsëritur në një lloj të kafshëve të eksperimentit është normalisht i mjaftueshëm.

Ky studim mund të zëvendësohet nga një studim që kryhet në kafshët ku përdoret. Shpeshtësia dhe rruga e përdorimit dhe kohëzgjatja e studimit zgjidhen duke pasur parasysh kushtet e propozuara të përdorimit klinik. Studiuesi jap arsyet e tij për shtrirjen dhe kohëzgjatjen e provave dhe dozave të zgjedhura.

Në rastin e lëndëve ose PMV-ve që përdoren në kafshët prodhuese të ushqimeve, testimi i toksicitetit të dozës së përsëritur (90 ditë) kryhet në një lloj brejtësi dhe një lloj jobrejtës, në mënyrë që të identifikohen organet e prekura dhe kufijtë toksikologjikë dhe për të përcaktuar llojet e përshtatshme dhe nivelet e dozave që duhen përdorur në testimin e toksicitetit kronik, nëse është e përshtatshme.

Studimi jep arsyet e tij për zgjedhjen e llojeve duke pasur parasysh njohuritë në dispozicion për metabolizmin e produktit në kafshë dhe njerëz. Lënda e testuar jepet nga goja. Studimi thekson qartësisht dhe të jep arsyet e tij për metodën dhe shpeshtësinë e përdorimit dhe kohëzgjatjen e provave.

Doza maksimale duhet zgjedhur në mënyrë të tillë që të nxjerrë në pah efektet e dëmshme. Niveli më i ulët i dozës nuk shkaktoj asnjë shenjë të toksicitetit.

Vlerësimi i efekteve toksike mbështetet mbi vëzhgimet e sjelljes, rritjes, testet hematologjike dhe fiziologjike, veçanërisht ato që lidhen me organet ekskretuese, si dhe mbi raportet e autopsisë që shoqërojnë të dhënat histologjike. Zgjedhja dhe shtrirja e çdo grupi të testeve bëhet mbështetur në llojin e kafshëve të përdorura dhe gjendjen e njohurive shkencore të kohës.

Në rastin e kombinimeve të reja të lëndëve të njohura të cilat janë studiuar sipas dispozitave të kësaj rregulloreje, testet e dozës së përsëritur mund të thjeshtohen në mënyrën e duhur, mbështetur në argumentimin nga ana e studiuesit, me përjashtim të rasteve ku testimet e toksicitetit kanë treguar forcim të tyre ose efekte të reja toksike.

3.3. Toleranca në llojet e kafshëve ku përdoret

Jepet një përmbledhje e çdo shenje të intolerancës që është vënë re gjatë studimeve të kryera, zakonisht me formulimet përfundimtare, në llojet e kafshëve ku përdoret produkti, në përputhje me kërkesat e pjesës 4, kapitulli I, seksioni B. Duhet dorëzuar studimet në fjalë, dozimet në të cilat ndodh intoleranca, si dhe llojet dhe racat përkatëse. Gjithashtu, duhen dhënë hollësi të çdo ndryshimi të papritur fiziologjik. Raportet e plota të këtyre studimeve përfshihen në pjesën 4.

3.4. Toksiciteti mbi riprodhimin dhe zhvillimin

3.4.1. Studimi i efekteve mbi riprodhimin

Qëllimi i këtij studimi është të identifikojë dëmtimin e mundshëm të funksionit riprodhues të mashkullit ose femrës ose efektet e dëmshme të pasardhësit që vijnë si rezultat i përdorimit të PMV-ve ose lëndës në studim.

Në rastin e lëndëve farmakologjike aktive ose të PMV-ve që përdoren në kafshët prodhuese të ushqimeve, studimi i efekteve mbi riprodhimin kryhet në formën e një studimi të riprodhimit për shumë breza, që ka për qëllim të zbulojë çdo efekt mbi riprodhimin e gjitarëve. Këto përfshijnë efektet mbi pjellorinë e mashkullit dhe femrës, çiftëzimin, ngjizjen, transplantin, aftësinë për të çuar deri në fund mbarsmërinë, pjelljen, laktacionin, mbijetesën, rritjen dhe zhvillimin e pasardhësve nga lindja deri në shkëputje, pjekjen seksuale dhe funksionin riprodhues të mëtejshëm të pasardhësit në moshën e rritur. Për këtë duhen përdorur të paktën 3 nivele dozash. Doza maksimale duhet zgjedhur që të nxjerrë në pah efektet e dëmshme. Doza në nivelin më të ulët nuk shkaktojë asnjë shenjë të toksicitetit.

3.4.2. Studimi i toksicitetit të zhvillimit

Në rastin e lëndëve farmakologjike aktive ose të PMV-ve që përdoren në kafshët prodhuese të ushqimeve kryhen testet mbi toksicitetin e zhvillimit. Këto teste kanë për qëllim të zbulojnë çdo efekt të kundërt mbi femrat barrsa dhe zhvillimin e embrionit dhe fetusit pas ekspozimit të femrës nga ngjizja përgjatë barrshmërisë deri në ditën përpara pjelljes së parashikuar. Këto efekte të kundërta përfshijnë një toksicitet më të shtuar se ai i vërejtur në femrat jombarëse, ngordhjen e embrionit ose fetusit, rritjen e ndryshuar të fetusit si dhe ndryshimet strukturore të fetusit. Për këtë qëllim kërkohet të kryhet testi i toksicitetit të zhvillimit në minj. Në varësi të rezultateve, mund të kryhet një studim në një lloj të dytë kafshe, sipas udhëzimeve të përcaktuara.

Në rastin e lëndëve farmakologjike aktive ose të PMV-ve që nuk përdoren në kafshët prodhuese të ushqimeve, studimi i toksicitetit të zhvillimit kryhet në të paktën një lloj, që mund të jetë lloji ku përdoret, nëse produkti përdoret në kafshët femra që mund të përdoren për mbarështim. Megjithatë, kur përdorimi i PMV-së shoqërohet me një ekspozim të konsiderueshëm të përdoruesve, kryhen studimet standarde të toksicitetit të zhvillimit.

3.5. Gjenotoksiciteti

Testet për mundësitë gjenotoksike kryhen për të zbuluar ndryshimet që mund të shkaktojnë një lëndë e caktuar në materialin gjenetik të qelizave. Çdo lëndë që përfshihet në një PMV-je për herë të parë vlerësohet për vetitë e saj gjenotoksike.

Mbi Lëndën/t aktive kryhen një seri standarde testesh gjenotipike *in vitro* dhe *in vivo* në përputhje me udhëzimet e përcaktuara. Në disa raste, mund të lindë nevoja të testohen një ose më shumë metabolitë që gjenden në mbetjet në ushqimet me origjinë shtazore.

3.6. Karcinogjeniciteti (aftësia për të shkakuar kancer)

Vendimi nëse kërkohet testimi për karcinogjenicitetin marrë parasysh rezultatet e gjenotoksicitetit, lidhjeve strukture-aktivitet dhe gjetjeve në testimet e toksicitetit sistematik (efektet toksike si rezultat i përthithjes dhe shpërndarjes së një lëndë toksike në një vend larg

pikës së tij të hyrjes) që mund të jenë të rëndësishme për lezionet neoplastike në studimet afatgjata.

Duhet marrë në konsideratë veçantia e çdo mekanizmi të toksicitetit në llojet e njohura të kafshëve, si dhe ndryshimet në metabolizmin ndërmjet llojeve të kafshëve mbi të cilat kryhet testimi, llojet e kafshëve ku përdoret lënda dhe njeriun.

Në rastet kur testimi i karcinogjenitetit është i domosdoshëm, zakonisht studimi kryhet te minjtë dhe zgjat të paktën 18 muaj. Me një argumentim të përshtatshëm shkencor, studimet e karcinogjenitetit mund të kryhen në një nga llojet e brejtësve, pëlqehet te minjtë.

3.7. Përjashtimet

Në rastet kur një PMV ka përdorim të jashtëm (mbi lëkurë ose mukoza), te llojet e kafshëve të përdorimit studiohet përthithja sistemike. Nëse vërtetohet së përthithja sistemike është shumë e ulët, testet e toksicitetit me dozë të përsëritur, testet për toksicitetin mbi riprodhimin dhe testet e karcinogjenitetit mund të mos kryhen, me përjashtim të rasteve kur:

- sipas kushteve të përcaktuara të përdorimit parashikohet edhe marrja nga goja e PMV-së; ose
- sipas kushteve të përcaktuara të përdorimit parashikohet ekspozimi i përdoruesit të PMV-ve për rrugë të tjera përdorimi, përveç rrugës kutane; ose
- lënda aktive ose metabolitët mund të kalojnë në produktet ushqimore të prodhuara nga kafshët e trajtuara.

4. Kërkesa të tjera

4.1. Studime speciale

Për grupe lëndësh të veçanta ose nëse efektet e vërejtura gjatë studimeve të dozës së përsëritur në kafshë përfshijnë ndryshime që tregojnë p.sh., imunotoksicitet, neurotoksicitet ose mosfunksionim të sistemit endokrin, kërkohen teste të tjera, si p.sh., studime të ndjeshmërisë ose teste të neurotoksicitetit të vonuar. Në varësi të natyrës së produktit, mund të jetë e nevojshme të kryhen studime shtesë për të vlerësuar mekanizmin themelor të efektit toksik ose mundësinë për të shkaktuar inflamacion. Këto studime kryhen me formulën përfundimtare.

Në hartimin e këtyre studimeve dhe vlerësimin e rezultateve të tyre merren në konsideratë gjendja e njohurive shkencore dhe udhëzimet e përcaktuara.

4.2. Vetitë mikrobiologjike të mbetjeve

4.2.1. Efektet e mundshme mbi mikroflorën e zorrëve në njerëz

Në përputhje me udhëzimet e përcaktuara studiohet risku i mundshëm mikrobiologjik që paraqesin mbetjet e përbërjeve antimikrobike për mikroflorën e zorrëve te njeriu.

4.2.2. Efektet e mundshme mbi mikroorganizmat e përdorur në përpunimin industrial të ushqimeve

Në raste të caktuara, mund të jetë e nevojshme të kryhen teste për të përcaktuar nëse mbetjet e lëndëve farmakologjike aktive mund të bien ndesh me proceset teknologjike të përpunimit industrial të produkteve ushqimore.

4.3. Vëzhgimet në njerëz

Jepen informacione nëse lëndët farmakologjike aktive në përbërje të PMV-ve përdoren si barna për mjekim te njerëzit; nëse përgatitet një përmbledhje e të gjitha efekteve të vërejtura (përfshirë dhe reaksionet e kundërta) në njerëz si dhe shkakun e tyre, me qëllim për të lehtësuar vlerësimin e sigurisë së PMV-ve, duke marrë parasysh rezultatet e studimeve të kryera dhe të botuara; në rastet kur përbërësit e PMV-ve nuk janë përdorur ose nuk përdoren me si barna për mjekim te njerëzit, jepen arsyet.

4.4. Zhvillimi i rezistencës

Në rastin e PMV, janë të nevojshme të dhënat mbi rishfaqjen e mundshme të baktereve rezistente me rëndësi për shëndetin e njeriut. Në lidhje me këtë, veçanërisht i rëndësishëm është

mekanizmi i zhvillimit të kësaj rezistencë. Sipas rastit, mund të propozohen masa për të kufizuar zhvillimin e rezistencës si rezultat i përdorimit të PMV.

Rezistenca përkatëse për përdorimin klinik të produktit trajtohet në përputhje me pjesën 4. Nëse nevojitet, bëhet referenca e kryqëzuar me të dhënat e përcaktuara në pjesën 4.

5. Siguria e përdoruesit

Ky seksion përfshin një diskutim të efekteve të gjetura në seksionet e mëparshme dhe i vendos ato në raport me llojin dhe shtrirjen e ekspozimit të njeriut ndaj PMV, me qëllimin për të përgatitur paralajmërimet e duhura për përdoruesit dhe masa të tjera për menaxhimin e riskut.

6. Vlerësimi mjedisor i riskut

6.1. Vlerësimi mjedisor i riskut për PMV-të që nuk përmbajnë ose nuk përbëhen prej organizmave të modifikuar gjenetikisht (OMGJ)

Duhet të kryhet një vlerësim mjedisor i riskut për të vlerësuar efektet e mundshme të dëmshme, që mund të shkaktojë në mjedis përdorimi i PMV-së dhe për të identifikuar riskun e këtyre efekteve. Gjithashtu, ky vlerësim identifikon çdo masë paraprake që mund të jetë e nevojshme për të zvogëluar një risk të tillë.

Zakonisht ky vlerësim kryhet në 2 faza. Faza e parë e vlerësimit kryhet gjithmonë, hollësitë e vlerësimit paraqiten në përputhje me udhëzimin e pranuar. Gjithashtu, vlerësimi tregon ekspozimin e mundshëm të mjedisit ndaj PMV-ve dhe nivelin e riskut të lidhur me një ekspozim të tillë, duke marrë parasysh veçanërisht çështjet e mëposhtme:

- llojet e kafshëve ku përdoret dhe mënyra e propozuar e përdorimit,
- metoda e përdorimit, në veçanti mundësia që ka produkti të hyjë direkt në sistemet mjedisore,
- ekskretimi i mundshëm në mjedis i produktit, lëndëve të tij aktive ose metaboliteve me rëndësi nga kafshët e trajtuara si dhe rezistenca në këto ekskreme/jashtëqitje,
- asgjësimi i PMV-së të papërdorura ose mbetjeve të tjera prej tyre.

Në fazën e dytë kryhet një studim i mëtejshëm specifik mbi fatin dhe efektet e produktit mbi ekosisteme të veçanta, në përputhje me udhëzimet e përcaktuara. Për këtë qëllim duhen marrë parasysh shtrirja e ekspozimit të PMV-ve ndaj mjedisit, informacioni i vlefshëm mbi vetitë fiziko-kimike, farmakologjike ose toksikologjike të lëndës/ve në fjalë, përfshirë edhe metabolitet në rastin e një risku të identifikuar, të marra gjatë kryerjes së testeve dhe provave të tjera të kërkuara nga kjo rregullore.

6.2. Vlerësimi mjedisor i riskut për PMV-të që përmbajnë organizma të modifikuar gjenetikisht (OMGJ)

Në rastin e një PMV-je që përmban ose përbëhet prej organizmash të modifikuar gjenetikisht, Kërkesa shoqërohet me dokumentacionin e kërkuar sipas nenit 2.

KAPITULLI II: PARAQITJA E INFORMACIONEVE DHE DOKUMENTACIONIT

1. Dosja e testeve të sigurisë përmbajë sa më poshtë:

- a) një tregues të të gjitha studimeve të përfshira në dosje,
- b) një deklaratë që vërteton se janë përfshirë të gjitha të dhënat që njiheshin nga kërkuesi në kohën e dorëzimit, qofshin ato të favorshme ose të pafavorshme,

c) një argumentim për lënien jashtë të ndonjë studimi,

d) një shpjegim për përfshirjen në dosje të një studimi alternativ,

- një paraqitje të rolit që kanë luajtur studimet e mëparshme të kryera në përputhje me Praktikën e Mira të Laboratorit (GPL) në lidhje me vlerësimin e përgjithshëm të riskut.

2. Çdo raport i studimit përfshin:

a) një kopje të planit të studimit (protokollit),

b) një deklaratë të përputhjes me praktikën e mira të laboratorit, sipas rastit,

c) një përshkrim të metodave, pajisjeve dhe materialeve të përdorura,

d) një përshkrim dhe argumentim të sistemit të testimit,

- e) një përshkrim të rezultateve të marra, me hollësitë e mjaftueshme që të mundësojë vlerësimin kritik të rezultateve në mënyrë të pavarur nga interpretimi i tyre prej autorit,
- f) një analizë statistikore të rezultateve, sipas rastit,
- g) një diskutim të rezultateve, me komente mbi nivelet e efekteve të vërejtura ose jo, si dhe të çdo gjetjeje të pazakontë,
- h) një përshkrimi të hollësishëm dhe një diskutim të plotë të rezultateve të studimit të profilit të sigurisë të lëndës aktive dhe rëndësinë e tij për vlerësimin e risqeve të mundshme që paraqesin mbetjet te njerëzit.

B. Testet e mbetjeve

KAPITULLI I: KRYERJA E TESTEVE

1. Hyrje

Për qëllimet e këtij aneksi zbatohen përkufizimet e urdhrit nr. 363, datë 3.1.2013, “Për miratimin e rregullores ‘Mbi procedurat për vendosjen e kufijve të mbetjeve të lëndëve aktive farmakologjike në ushqimet me origjinë shtazore.

Qëllimi i studimit të eliminimit të mbetjeve nga organet e ngrënshme, ose vezët, qumështi dhe mjalti që rrjedhin prej kafshëve të trajtuara është të përcaktohet së në çfarë kushtesh dhe për sa kohë mbetjet mund të qëndrojnë në produktet ushqimore të prodhuara nga këto kafshë. Përveç kësaj, studimet mundësojnë edhe përcaktimin e kohës së pezullimit.

Në rastin e PMV-ve që përdoren në kafshët prodhuese të ushqimeve dokumentacioni për mbetjet tregon:

1. sasinë e mbetjeve të PMV-ve ose të metaboliteve të tij, të pranishme në indet e ngrënshme të kafshëve të trajtuara, qumështit, vezëve ose mjaltit të rrjedhur prej tyre, si dhe kohëzgjatjen e qëndrimit të këtyre mbetjeve ose metaboliteve;
2. mundësinë e përcaktimit të kohëve të përshtatshme të pezullimit që respektohen në kushtet normale të mbarështimit, me qëllim që të shmanget çdo risk për shëndetin e konsumatorit ose vështirësi në përpunimin industrial të produkteve ushqimore;
3. që metodat analitike të përdorura në studimin e eliminimit të mbetjeve janë të validuara në mënyrë që të japin garancitë e nevojshme se të dhënat e mbetjeve të dorëzuara janë të përshtatshme si mbështetje për të përcaktuar kohën e pezullimit.

2. Metabolizmi dhe kinetika e mbetjeve

2.1. Farmakokinetika (përthithja, përhapja, metabolizmi, ekskretimi)

Dorëzohet një përmbledhje e të dhënave farmakokinetike e ballafaquar me studimet e farmakokinetikës në llojet e kafshëve ku përdoret PMV të përcaktuara në pjesën 4. Nuk nevojitet të dorëzohet raporti i plotë i studimit.

Qëllimi i studimeve farmakokinetike, në lidhje me mbetjet e PMV-ve është të vlerësojë përthithjen, Përhapjen, metabolizmin dhe ekskretimin e PMV-ve në kafshët ku përdoret.

Produkti përfundimtar ose një formulim, që ka karakteristika të krahasueshme me produktin përfundimtar për sa i përket biovlefshmërisë, përdoret në llojet e kafshëve ku përdoret me dozën maksimale të rekomanduar.

Në lidhje me metodën e përdorimit, përshkruhet plotësisht shkalla e përthithjes të PMV. Për PMV-të me përdorim të jashtëm, nëse vërtetohet së përthithja sistemike (me anë të gjakut) është në nivele të papërfillshme, nuk kërkohen studime të mëtejshme për mbetjet.

Duhet të përshkruhet përhapja e PMV-ve në kafshët e përdorimit, duke mbajtur parasysh lidhjen e mundshme të proteinave plazmatike ose kalimin në qumësht ose vezë në grumbullimin e përbërjeve lipofilike.

Gjithashtu, përshkruhen rrugët e ekskretimit të PMV-ve në kafshë si dhe të identifikohen dhe karakterizohen metabolitet kryesore.

2.2. Eliminimi i mbetjeve

Qëllimi i këtyre studimeve, që lejojnë matjen e shpejtësisë me të cilën eliminohen mbetjet të kafshët prodhuese të ushqimeve pas përdorimit të fundit të PMV, është që të përcaktohet koha e pezullimit.

Pas disa provash të mjaftueshme, ku kafshët e provës kanë marrë dozën e fundit të PMV, duhet përcaktuar sasia e mbetjeve të pranishme, me anë të përdorimit të metodave analitike të validuara. Përcaktohen qartë procedurat teknike dhe besueshmëria dhe ndjeshmëria e metodave të përdorura.

3. Metoda analitike e mbetjeve

Metoda/t analitike të përdorura në studimin e eliminimit të mbetjeve përshkruhen me hollësi.

Duhet të përshkruhen karakteristikat e mëposhtme:

- a) specificiteti;
- b) saktësia;
- c) përpikëria;
- ç) kufiri i zbulimit (detektimit);
- d) kufiri i përcaktimit sasior;
- dh) kryerja dhe zbatueshmëria në kushte normale të laboratorit;
- e) ndjeshmëria ndaj ndërhyrjeve;
- ë) qëndrueshmëria e mbetjeve të shkaktuara.

Përshtatshmëria e metodës analitike të propozuar vlerësohet duke marrë parasysh gjendjen e njohurive shkencore dhe teknike në kohën që dorëzohet kërkesa.

Metoda analitike paraqitet në një format të pranuar ndërkombëtar.

KAPITULLI II: PARAQITJA E INFORMACIONEVE DHE DOKUMENTACIONIT

1. Identifikimi i produktit

Paraqitet një identifikim i PMV-së që përdoret për testim, që përfshin:

- a) përbërjen;
- b) rezultatet e testeve fizike dhe kimike (fuqia dhe pastërtia) për partitë e PMV-ve në fjalë;
- c) identifikimin e partisë së PMV-së;
- ç) lidhjen me produktin përfundimtar;
- d) veprimtaria specifike dhe pastërtia radiologjike të lëndëve të shënuara në etiketë;
- dh) pozicioni në molekulë i atomeve të shënuara në etiketë.

Dosja e testeve të mbetjeve përfshin:

- a) një tregues të të gjitha studimeve të përfshira në dosje;
- b) një deklaratë që vërteton se janë përfshirë të gjitha të dhënat në dijeni të kërkuesit në kohën e dorëzimit të kërkesës, nëse ato janë të favorshme ose jo;
- c) një argumentim për lënien jashtë të ndonjë studimi;
- ç) një shpjegim për përfshirjen në dosje të një studimi alternativ;
- d) një paraqitje të rolit që kanë luajtur studimet e mëparshme të kryera në përputhje me Praktikën e Mira të Laboratorit (GPL) që mund të çojë në vlerësimin e përgjithshëm të riskut;
- dh) një propozim për kohën e pezullimit.

Çdo raport i studimit përfshin:

- a) një kopje të planit të studimit (protokollit);
- b) një deklaratë të përputhjes me praktikën e mira të laboratorit, sipas rastit;
- c) një përshkrim të metodave, pajisjeve dhe materialeve të përdorura;
- ç) një përshkrim dhe argumentim të sistemit të testimit;
- d) një përshkrim të rezultateve të marra, me hollësitë e mjaftueshme që të mundësojë vlerësimin kritik të rezultateve në mënyrë të pavarur nga interpretimi i tyre prej autorit;
- dh) një analizë statistikore të rezultateve, sipas rastit;
- e) një diskutim të rezultateve;

ë) një diskutim objektiv të rezultateve të marra dhe propozimet në lidhje me kohët e pezullimit të nevojshme, për të garantuar së në produktet ushqimore që rrjedhin nga kafshët e trajtuara nuk është e pranishme asnjë mbetje, që mund të përbëjë një rrezik për konsumatorin.

PJESA 4: PROVAT PARAKLINIKE DHE KLINIKE

Informacionet dhe dokumentet, që shoqërojnë kërkesat për certifikatën e tregtimit në përputhje me nenin 11, pika 3, germa “j”, dorëzohen në përputhje me kërkesat e mëposhtme.

KAPITULLI I: KËRKESAT PARAKLINIKE

Studimet paraklinike kërkohen për të përcaktuar aktivitetin farmakologjik dhe tolerancën e produktit.

A. Farmakologjia

A.1. Farmakodinamika

Nevojitet të karakterizohen efektet farmakodinamike të lëndës/ve aktive të përfshira në PMV.

Së pari, duhet përshkruar në mënyrën e duhur mekanizmi i veprimit dhe efektet farmakologjike mbi të cilat mbështetet rekomandimi për zbatimin praktik.

Rezultatet shprehen në terma sasiorë (duke përdorur, p.sh., kurbat dozë – efekt, kurbat kohë – efekt etj.) dhe kur është e mundur, në krahasim me një lëndë, aktiviteti i së cilës njihet mirë. Në rastet kur për lëndën aktive jepet një efikasitet më i lartë, ky ndryshim paraqitet nëse është i rëndësishëm nga ana statistikore.

Së dyti, jepet një vlerësim i përgjithshëm farmakologjik i lëndës aktive, duke iu referuar në mënyrë të veçantë mundësisë së efekteve farmakologjike dytësore. Në përgjithësi, duhen studiuar efektet mbi funksionet kryesore të trupit.

Studiohet çdo efekt i karakteristikave të tjera të produkteve (të tilla si rruga e përdorimit ose formulimi) mbi aktivitetin farmakologjik të lëndëve aktive.

Këto studime janë më të thella në rastet kur doza e rekomanduar i afrohet dozës që është e aftë të shkaktojë reaksione të kundërta.

Teknikat eksperimentale, përveç rasteve kur janë procedura standarde, përshkruhen me hollësi që të lejojnë riprodhimin e tyre dhe studiuesi të mund të përcaktojë vlefshmërinë e tyre. Rezultatet e eksperimenteve paraqiten qartë dhe për disa lloje testesh përmendet edhe rëndësia statistikore e tyre.

Çdo ndryshim sasior i reagimit që ndodh si rezultat i përdorimit të përsëritur të lëndës aktive studiohet, me përjashtim të rasteve kur jepen arsye të forta për të kundërtën.

Disa PMV mund të përgatiten mbështetur ose mbi arsye farmakologjike ose në shenjat klinike. Në rastin e parë studimet farmakodinamike dhe/ose farmakokinetike nxjerrin në pah Ndërveprimet, të cilat mund ta bëjnë vetë produktin të vlefshëm për përdorim klinik. Në rastin e dytë, ku përmes eksperimentimit klinik kërkohet argumentim shkencor për përbërjen me efekt mjekues, studimi përcakton nëse efektet e pritshme nga kombinimi mund të tregohen në kafshë, si dhe të paktën, të jetë kontrolluar rëndësia e çdo reaksioni të kundërt. Nëse në përbërje përfshihet një lëndë e re aktive, kjo e fundit të jetë studiuar gjerësisht më parë.

A.2. Zhvillimi i rezistencës

Të dhënat mbi shfaqjen e mundshme të organizmave rezistente me rëndësi klinike janë të nevojshme për PMV-të, sipas rastit. Mekanizmi i zhvillimit të një rezistencë të tillë është veçanërisht i rëndësishëm në lidhje me këtë. Masat për të kufizuar zhvillimin e rezistencës nga përdorimi i PMV-së në kafshët ku përdoret propozohen nga kërkuesi.

Nëse kërkohet, duhet bërë referimi i kryqëzuar me të dhënat e përcaktuara në pjesën 3.

A.3. Farmakokinetika

Për lëndët e reja aktive është e nevojshme të paraqiten të dhënat bazë farmakokinetike për vlerësimin e sigurisë dhe efikasitetit klinik të PMV-së.

Objektivat e studimeve farmakokinetike në llojet e kafshëve ku përdoret PMV mund të ndahen në 3 fusha kryesore:

i. farmakokinetika përshkruese që çon në përcaktimin e parametrave bazë;
ii. përdorimi i këtyre parametrave për të studiuar marrëdhëniet ndërmjet dozimit, përqendrimit në plazmë dhe inde si dhe efekteve farmakologjike, mjekuese ose toksike në kohe;

iii. kur është e nevojshme, krahasimi i kinetikes ndërmjet llojeve të ndryshme të kafshëve ku përdoret PMV dhe kërkimi i ndryshimeve të mundshme mes llojeve të kafshëve që kanë një ndikim në sigurinë dhe efikasitetin e PMV-së të kafshët ku përdoret.

Në kafshët ku përdoret, si rregull, studimet e farmakokinetikes janë të nevojshme si një plotësues të studimeve farmakodinamike për të mbështetur përcaktimin e regjimeve efektive të përdorimit (rruga dhe vendi i përdorimit, doza, intervalet e dozimit, numri i përdorimeve etj.). Studime të tjera farmakokinetike mund të kërkohen për të përcaktuar regjimet e dozimit sipas disa popullatave të caktuara të kafshëve.

Në rastet kur studimet farmakokinetike janë dorëzuar sipas Pjesës 3, mund të bëhen referime të kryqëzuara të këtyre studimeve.

Në rastin e kombinimeve të reja të lëndëve të njohura që janë studiuar në përputhje me dispozitat e kësaj rregulloreje, studimet farmakokinetike të kombinimeve fikse nuk kërkohen nëse mund të argumentohet se përdorimi i lëndës aktive si një kombinim fiks nuk ndryshon vetitë e tyre farmakokinetike.

Studimet e duhura të biovlefshmërisë ndërmerren për të përcaktuar bioekuivalencën në rastet e mëposhtme:

- kur krahasohet një PMV i riformuluar me një PMV ekzistues;
- kur është e nevojshme për krahasimin e një metode të re të rrugës së përdorimit me një rrugë tjetër të përcaktuar.

B. Toleranca në llojet e kafshëve ku përdoret PMV

Toleranca lokale dhe sistematike e PMV-së studiohet në llojet e kafshëve ku përdoret. Qëllimi i këtyre studimeve është të përshkruajnë shenjat e mostolerancës dhe të përcaktojnë një kufi të mjaftueshëm të sigurisë duke marrë për bazë rrugën e këshilluar të përdorimit. Kjo mund të arrihet përmes rritjes së dozës mjekuese dhe/ose kohëzgjatjen e trajtimit. Raporti mbi provat përmban të dhëna të hollësishme për të gjitha efekte farmakologjike të pritshme dhe të gjitha reaksionet e kundërta.

KAPITULLI II: KËRKESAT KLINIKE

1. Parimet e përgjithshme

Qëllimi i provave klinike është për të treguar ose provuar efektin e PMV-së pas përdorimit të dozës së propozuar me rrugën e propozuar të përdorimit dhe të saktësojë rastet e përdorimit dhe kundërpërdorimit sipas llojit, moshës, racës dhe seksit të kafshës, udhëzimet e përdorimit të PMV-së si dhe çdo reaksion të kundërt që mund të ketë.

Të dhënat eksperimentale konfirmohen me të dhënat e marra në kushtet normale në terren.

Me përjashtim të rasteve të justifikuara, provat klinike kryhen me kafshët e kontrollit (prova klinike të kontrolluara). Rezultatet e efikasitetit të marra krahasohen me ato të marra nga llojet e kafshëve ku përdoret që kanë marrë një PMV të autorizuar në BE për të njëjtat raste të përdorimit në të njëjtat lloje kafshësh përdorimi ose një **“placebo”** ose asnjë trajtim. Të gjitha rezultatet e marra raportohen, nëse janë pozitive apo negative.

Me përjashtim të rasteve të justifikuara, parimet statistikore të përcaktuara përdoren në projektimin e protokollit, analizën dhe vlerësimin e provave klinike.

Në rastin e një PMV-je që përdoret kryesisht për të rritur prodhimtarinë, kujdes i veçantë duhet t'u kushtohet:

1. prodhimtarisë së prodhimit shtazor;
2. cilësisë së prodhimit shtazor (cilësitë organoleptike, ushqyese, higjienike dhe teknologjike);
3. rendimentit ushqyes dhe rritjes së llojeve të kafshëve ku përdoret;

4. gjendjes së përgjithshme shëndetësore të llojeve të kafshëve ku përdoret.

2. Kryerja e provave klinike

Të gjitha provat klinike veterinare kryhen në përputhje me një protokoll të hollësishëm të provave.

Provat klinike në terren kryhen në përputhje me parimet e përcaktuara të praktikës së mirë klinike, me përjashtim të rasteve të justifikuara ndryshe.

Përpara fillimit të çdo prove në terren, duhet marrë dhe dokumentuar miratimi me shkrim i pronarit të kafshëve që përdoren në prova. Në mënyrë të veçantë, pronari i kafshëve njoftohet me shkrim mbi pasojat e pjesëmarrjes në prova për asgjësimin e mëtejshëm të kafshëve të trajtuara ose për produktet e prodhuara prej kafshëve të trajtuara. Një kopje e këtij njoftimi, me datën dhe nënshkrimin nga ana e pronarit të kafshëve përfshihet në dokumentimin e provave.

Përveç rastit kur provat në terren kryhen me një “*blind design*”, dispozitat e kontenitorëve 55, 56 dhe 57 kryhen në analogji me etiketën e formulimeve që përdoren në provat veterinare në terren. Në të gjitha rastet, në etiketë shfaqen dukshëm dhe në mënyrë të përherëshme fjalët “vetëm për përdorim në provat veterinare në terren”.

KAPITULLI III: INFORMACIONET DHE DOKUMENTACIONI

Dosja mbi efikasitetin përfshinë të gjithë dokumentacionin paraklinik dhe klinik dhe/ose rezultatet e provave, nëse janë të favorshme ose jo për PMV-të, në mënyrë që të mundësohet një vlerësim i përgjithshëm objektiv i raportit risk/përfitim të produktit.

1. Rezultatet e provave paraklinike

Nëse është e mundur paraqitet informacione mbi rezultatet e mëposhtme:

- a) testet që tregojnë për veprimet farmakologjike;
- b) testet që tregojnë mekanizmat farmakodinamikë duke nënvizuar efektet terapeutike;
- c) testet që tregojnë profilet kryesore farmakokinetike;
- ç) testet që tregojnë sigurinë të kafshët ku përdoret PMV;
- d) testet që studiojnë rezistencën.

Nëse gjatë testeve dalin rezultate të papritura ato duhen dhënë me hollësi.

Gjithashtu, për të gjitha studimet paraklinike jepen informacionet e mëposhtme:

- a) një përmbledhje;
- b) një protokoll të hollësishëm të eksperimentit, me përshkrim të metodës, pajisjeve dhe materialeve të përdorura, hollësi të tilla si lloji, moshë, peshë, seksi, numri, raca e kafshëve, identifikimi i kafshëve, doza, rruga dhe shpeshësia e përdorimit;
- c) një analizë statistikore të rezultateve, sipas rastit;
- ç) një diskutim objektiv mbi rezultatet e marra, që çon në përfundime mbi efikasitetin dhe sigurinë e PMV.

Mospërfshirja e plotë ose e pjesshme e ndonjë prej këtyre të dhënave argumentohet.

2. Rezultatet e testeve klinike

Të gjitha informacionet paraqiten nga secili studiues me anë të kartelave klinike individuale për trajtimet individuale dhe të përbashkëta për trajtimet e përbashkëta.

Këto informacione paraqiten në formën e mëposhtme:

- a) emri, adresa, funksioni dhe kualifikimi i studiuesit në fjalë;
- b) vendi dhe data e trajtimit; emri dhe adresa e pronarit të kafshëve;
- c) hollësitë e protokollit të provave klinike duke dhënë një përshkrim të metodave të përdorura, përfshi dhe metodat e rastësishme dhe të verbra, hollësi mbi rrugën e përdorimit, shpeshësinë e përdorimit, dozën, identifikimin e kafshëve të provës, llojin, racën, moshën, peshën, seksin, gjendjen fiziologjike të kafshëve;
- ç) metodën e mbarështimit dhe të ushqyerit, duke përcaktuar përbërjen e ushqimit për kafshë si dhe llojin dhe sasinë e çdo aditivi të ushqimit për kafshë;
- d) historinë e rastit (sa më e plotë të jetë e mundur), përfshi shfaqjen apo ecurinë e çdo sëmundjeje aktuale;

- dh) diagnozën dhe mënyrën për vendosjen e saj;
- e) shenjat klinike, nëse është e mundur sipas kritereve të njohura;
- ë) identifikimin e saktë të formulimit të PMV-ve të përdorur në provat klinike dhe rezultatet e testeve fizike dhe kimike për partinë në fjalë të PMV-ve;
- f) dozën e PMV, metodën, rrugën dhe shpeshhtësinë e përdorimit dhe masat e kujdesit, që duhen marrë gjatë përdorimit, nëse nevojiten (kohëzgjatja e injeksionit etj.);
- g) kohëzgjatja e trajtimit dhe periudha e mëpasshme e vëzhgimit;
- gj) të gjitha hollësitë në lidhje me PMV të tjera që janë përdorur gjatë periudhës së ekzaminimit, ose përpara ose njëkohësisht me produktin që testohet, dhe në rastin e fundit edhe hollësi mbi çdo ndërveprim të vërejtur;
- h) të gjitha rezultate e provave klinike, përfshi një përshkrim të plotë të rezultateve mbështetur në kriteret dhe parametrat e efikasitetit të përcaktuar në protokollin e provave klinike si dhe rezultatet e analizave statistikore, nëse duhen;
- i) të gjitha informacionet e çdo ndodhie të paqëllimshme, e dëmshme ose jo, dhe të çdo mase të marrë si pasojë e kësaj; nëse është e mundur studiohet lidhja shkak-pasojë;
- k) efekti mbi prodhimtarinë e kafshëve nëse është e mundur;
- l) efektet mbi cilësinë e ushqimeve të marra nga kafshët e trajtuara, në mënyrë të veçantë në rastin e PMV-ve që përdoren për rritjen e prodhimtarisë;
- m) përfundime mbi sigurinë dhe efikasitetin në çdo rast të veçantë ose për raste të përmbledhura, në drejtim të shpeshhtësisë ose të variablave të tjerë të përshtatshëm, në rastin e trajtimit të veçantë në masë.

Mospërfshirja e një ose më shumë kërkesave në gerrat “a” deri në “m” argumentohet.

Mbajtësi i certifikatës së tregtimit merr të gjitha masat e nevojshme për të siguruar që dokumentet origjinale, ku janë mbështetur të dhënat e paraqitura, të ruhen për të paktën 5 vjet pasi PMV-së të mos jetë më i autorizuar.

Vëzhgimet mbi çdo provë klinike grupohen në një përmbledhje të provave dhe rezultateve të tyre, duke treguar sa më poshtë vijon:

- a) numri i kafshëve të kontrollit dhe të provës të trajtuar në mënyrë individuale ose kolektive, me një ndarje sipas llojeve, racave, moshës dhe seksit;
- b) numrin e kafshëve të tërhequr para kohe nga provat dhe arsyet për këto tërheqje;
- c) në rastin e kafshëve të kontrollit, nëse ato:
 - i. nuk kanë marrë asnjë trajtim; ose kanë marrë një placebo (trajtim me një lëndë të padëmshme, pa asnjë efekt mjekues); ose
 - ii. kanë marrë një PMV tjetër të autorizuar për të njëjtin përdorim të të njëjtat kafshë përdorimi; ose
 - iii. kanë marrë të njëjtën lëndë aktive në studim në një formulim të ndryshëm ose me një rrugë të ndryshme;
- ç) shpeshhtësia e reaksioneve të kundërta të vërejtura;
- d) vëzhgimet mbi efektin në prodhimtarinë e kafshëve, nëse është rasti;
- dh) hollësi në lidhje me kafshët e provës që mund të jenë në risk të rritur si rezultat i moshës së tyre, mënyrës së mbarështimit ose të ushqyerit, ose qëllimit për të cilin ato mbahen, ose kafshët, kushtet fiziologjike ose patologjike të të cilave kërkojnë kujdes të veçantë;
- e) një vlerësim statistikor të rezultateve.

Së fundmi, studiuesi nxjerrë përfundime të përgjithshme mbi efikasitetin dhe sigurinë e PMV-ve në kushtet e propozuara të përdorimit, dhe në mënyrë të veçantë për çdo informacion në lidhje me përdorimin ose mospërdorimin, dozat dhe kohëzgjatjen mesatare të trajtimit, dhe sipas rastit, çdo ndërveprim të vërejtur me PMV të tjera si dhe çdo kujdes të veçantë që duhet marrë gjatë trajtimit dhe shenjat klinike të mbidozës, nëse vërehen.

Në rastin e produkteve me kombinime fikse, studiuesi duhet, gjithashtu, të nxjerrë përfundime mbi efikasitetin e produktit kur krahasohet me përdorimin e veçantë të lëndëve aktive të përfshira.

KREU II

KËRKESAT PËR PMV-të IMUNOLOGJIKE

Pa rënë ndesh me kërkesat specifike të përcaktuara nga legjislacioni veterinar në fuqi për kontrollin dhe çrrënjosjen e sëmundjeve infektive në kafshë të veçanta, kërkesat e mëposhtme zbatohen për PMV-të imunologjike, përveç kur produktet janë të destinuara për përdorim në disa lloje kafshësh ose me përdorime specifike, siç përcaktohet në kreun III dhe në udhëzimet përkatëse.

PJESA 1: PËRMBLEDHJE E DOSJES

A. INFORMACIONI ADMINISTRATIV

Në kërkesën për PMV-të identifikohet qartë emri i PMV, emri i lëndës/ve aktive, së bashku me aktivitetin biologjik, fuqinë ose titrin, formën farmaceutike, rruga dhe metoda e përdorimit dhe një përshkrim të paraqitjes përfundimtare të produktit, përfshirë dhe paketimin, etiketën dhe udhëzuesin. Holluesit mund të jenë të pakeluar bashkë me shishet e vaksinës ose më vete.

Në dosje përfshihet edhe informacioni mbi holluesin që nevojitet për të bërë përgatitjen përfundimtare të vaksinës. Një PMV imunologjike konsiderohet si një produkt edhe në rastin kur nevojiten më shumë së një hollues për të prodhuar përgatitje të ndryshme të produktit përfundimtar, të cilat mund të përdoren në kafshë me rrugë ose metoda të ndryshme.

Në kërkesë jepet emri dhe adresa e kërkuarit, emri dhe adresa e prodhuesit dhe vendet e përfshira në fazat e ndryshme të prodhimit dhe kontrollit (përfshirë dhe prodhuesin e produktit përfundimtar dhe prodhuesin/t e lëndës/ve aktive) dhe kur është e nevojshme edhe emri dhe adresa e importuesit.

Kërkuari identifikon numrin dhe emrin e vëllimeve të dokumentacionit të dorëzuar në mbështetje të kërkesës si dhe mostrat e dorëzuara.

Informacionit administrativ i bashkëlidhet një kopje e dokumentit që tregon së prodhuesi është i autorizuar të prodhojë PMV imunologjike, siç përcaktohet në nenin 34. Gjithashtu, jepet edhe një listë e organizmave që trajtohen në vendin e prodhimit.

Kërkuari dorëzon edhe një listë të vendeve ku është lëshuar autorizimi i tregtimit si dhe një listë të vendeve ku kërkesa është dorëzuar ose është hedhur poshtë.

B. Përmbledhja e karakteristikave të produktit, etiketa dhe udhëzuesi

Kërkuari propozon një përmbledhje të karakteristikave të produktit në përputhje me nenin 16 të kësaj rregulloreje.

Në kërkesë përfshihet teksti i propozuar i etiketës për paketimin e jashtëm në përputhje me kreun IV të kësaj rregulloreje, së bashku me udhëzuesin në rastet kur kjo kërkohet në pajtim me nenin 49. Gjithashtu, përfshihet edhe një ose më shumë mostra ose modele të paraqitjes përfundimtare, në një nga gjuhët zyrtare të OIE-së; modelet mund të paraqiten në bardh e zi dhe në format elektronik sipas miratimit paraprak nga autoriteti kompetent.

C. PËRMBLEDHJE TË HOLLËSISHME DHE KRITIKE

Në përputhje me nenin 11, pika 3, paraqiten përmbledhjet e hollësishme dhe kritike që janë përgatitur mbështetur në njohuritë shkencore në kohën e dorëzimit të kërkesës.

Ajo përmban një vlerësim të testeve dhe provave të ndryshme, që përbëjnë dosjen e certifikatës së tregtimit, si dhe trajton të gjitha pikat e rëndësishme për vlerësimin e cilësisë, sigurisë dhe efektshmërisë së PMV-së. Aty jepen rezultate të hollësishme të testeve dhe provave të cilave u është nënshtruar PMV në fjalë si dhe referencat e sakta bibliografike.

Të gjitha të dhënat e rëndësishme përmbledhen në një shtojcë të përmbledhjes së hollësishme dhe kritike, në formë tabelare ose grafike, nëse është e mundur. Përmbledhjet e hollësishme dhe kritike përmbajnë referenca të sakta të kryqëzuara për informacionin që është dhënë në dokumentacionin kryesor.

Përmbledhjet e hollësishme dhe kritike janë me datë dhe të nënshkruara, të shoqëruara me një informacion mbi formimin profesional të autorit/atij që i ka përgatitur, duke treguar edhe lidhjen profesionale të autorit me kërkuesin.

PJESA 2: INFORMACIONI KIMIK, FARMACEUTIK DHE BIOLOGJIK/MIKROBIOLOGJIK (CILËSIA)

Të gjitha procedurat e testimit janë të validuara dhe plotësojnë kriteret e nevojshme për analizimin dhe kontrollin e cilësisë të lëndëve të para dhe produktit përfundimtar. çdo material apo pajisje e veçantë që mund të përdoret, përshkruhet me hollësi, mundësisht e shoqëruar edhe me diagrame. Formulatat e reagjentëve të laboratorit shoqërohen, kur është e mundur, edhe me metodën e përgatitjes së tyre.

Në rastin e procedurave të testimit të përfshira në *Farmakopene Evropiane*, farmakopenë kombëtare ose farmakopene e një vendi anëtar të BE, ky përshkrim mund të zëvendësohet me një referim të hollësishëm të Farmakopesë në fjalë.

Sa herë që është e mundur, përdoren material referencë kimike dhe biologjike të *Farmakopesë Evropiane*. Nëse përdoren përgatitje dhe standarde të tjerë referencë, ato përcaktohen saktë dhe të përshkruhen me hollësi.

A. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE E LËNDËVE PËRBËRËSE

1. Përbërja cilësore

Përbërja cilësore e të gjithë përbërësve të produktit mjekësor nënkupton përcaktimin ose përshkrimin e:

- a) lëndës/ve aktive,
- b) përbërësit të adjuvantëve,
- c) përbërësit e eksipienteve, cilado qoftë natyra e tyre ose sasia e përdorur, përfshirë dhe konservantët, stabilizuesit, emulsifikuesit, lëndët ngjyuese, lëndët përmirësuese të shijes dhe lëndët aromatike, markuesit etj.,
- ç) përbërësit e formës farmaceutike që përdoret te kafshët.

Ky dokumentacion shoqërohet me çdo të dhënë të rëndësishme në lidhje me paketimin e brendshëm dhe nëse duhet edhe mbi mënyrën e mbylljes, bashkë me hollësitë e pajisjes me të cilën përdoret PMV imunologjike dhe shpërndahet me produktin mjekësor. Nëse pajisja nuk shpërndahet së bashku me PMV imunologjike, jepet informacioni i duhur mbi pajisjen, atëherë kur rezulton e nevojshme për vlerësimin e produktit.

2. Terminologjia e zakonshme

Terminologjia e zakonshme që përdoret në përshkrimin e përbërësve të PMV imunologjike, pavarësisht nga zbatimi i dispozitave të tjera të nenin 11, pika 3, germa “c”, nënkupton:

a) në lidhje me përbërësit të cilët përfshihen në *Farmakopene Evropiane*, ose nëse jo, përfshihen në farmakopenë kombëtare ose një nga farmakopetë e vendeve të BE, emrin kryesor të përdorur në monografinë përkatëse, që është i detyrueshëm për të gjitha lëndët, referuar Farmakopesë në fjalë;

b) në lidhje me përbërësit e tjerë, emrin ndërkombëtar të jopronësisë (INN) të këshilluar nga OBSH, që mund të shoqërohet nga një tjetër emër jopronësie, ose nëse jo, përcaktimin e saktë shkencor; përbërësit që nuk kanë një INN ose një përcaktim të saktë shkencor, përshkruhen si dhe nga çfarë janë përgatitur apo plotësuar, dhe nëse nevojitet edhe hollësi të tjera të rëndësishme;

c) në lidhje me lëndën ngjyuese.

3. Përbërja sasiore

Në mënyrë që të jepet përbërja sasiore e lëndëve aktive të një PMV-je imunologjike, është e nevojshme, të saktësohet, sa herë është e mundur, numri i organizmave, përmbajtja e proteinës specifike, sasia, numri në Njësi Ndërkombëtare (IU) të njësive të veprimtarisë biologjike, dhe për sa i përket adjuvantit dhe përbërësve të eksipientit sasia ose vëllimi i secilit prej tyre, duke pasur parasysh informacionin e hollësishëm të kërkuar në Seksionin B.

Nëse është e mundur, përdoren Njësitet Ndërkombëtare të veprimtarisë biologjike të përcaktuara nga OBSH. Nëse nuk është përcaktuar një njësi ndërkombëtare, njësitë e veprimtarisë biologjike shprehen në mënyrë të tillë që të japin një informacion të qartë mbi veprimtarinë e përbërësve, duke treguar p.sh., efektin imunologjik mbi të cilin është mbështetur metoda e përcaktimit të dozës.

4. Zhvillimi i produktit

Paraqitet një shpjegim në lidhje me zgjedhjen e përbërjes, përbërësit dhe paketimin e brendshëm, të mbështetur me të dhëna shkencore mbi zhvillimin e produktit. Teprica tregohet dhe të argumentohet.

B. PËRSHKRIMI I METODËS SË PRODHIMIT

Përshkrimi i metodës së prodhimit që shoqëron kërkesën për autorizimin e tregtimit në përputhje me nenin 11, pika 3, germa “d”, hartohet në një mënyrë të tillë që të japë një përmbledhje të përshtatshme të natyrës së veprimeve të përdorura.

Për këtë arsye përfshin të paktën:

a) përshkruhen fazat e ndryshme të prodhimit (përfshi prodhimin e antigjenit dhe procedurat e purifikimit), që të mund të bëhet një vlerësim i riprodhueshmërisë së procedurës së prodhimit dhe të risqeve të efekteve të kundërta mbi produktin përfundimtar, të tilla si kontaminimi mikrobiologjik; është i nevojshëm një miratim i fazave kryesore të procesit të prodhimit, si edhe një miratim i të gjithë procesit të plotë të prodhimit i shoqëruar me rezultatet e marra nga 3 parti prodhimi të njëpasnjëshme të prodhuara sipas metodës së përshkruar,

b) në rastin e prodhimit të pandërprerë, të dhëna të plota mbi masat paraprake të marra për të garantuar homogenitetin dhe qëndrueshmërinë e çdo partie të produktit përfundimtar,

c) një listë të të gjitha lëndëve të përdorura gjatë fazave të ndryshme të prodhimit, përfshi dhe ato që nuk mund të zhduken/humbasin gjatë prodhimit,

d) hollësitë mbi përzierjen, përfshi dhe sasinë e të gjitha lëndëve të përdorura,

e) një deklaratë për fazat e prodhimit gjatë të cilave merren kampione për testet e kontrollit gjatë prodhimit.

C. KONTROLLET E LËNDËVE TË PARA

Për qëllimet e këtij paragrafi, me “lëndë e parë” kupton të gjithë përbërësit e përdorur në prodhimin e PMV imunologjike. Terrenet kulturore të përbërë prej disa përbërësish që përdoren për prodhimin e lëndës aktive konsiderohen si një lëndë e parë. Gjithashtu, paraqitet përbërja sasiore dhe cilësore e çdo terreni kulturor, nëse autoritetet e konsiderojnë së ky informacion është i rëndësishëm për cilësinë e produktit përfundimtar dhe për çdo risk që mund të rrjedhë prej tyre. Nëse për prodhimin e këtyre terreneve kulturave përdoren materiale me origjinë shtazore, përfshihet edhe lloji i kafshës dhe indit të përdorur.

Dosja përfshin specifikime dhe informacion mbi testet që duhen kryer për kontrollin e cilësisë të të gjitha partive të lëndëve të para dhe rezultatet e marra për një parti për të gjithë përbërësit e përdorur paraqitet në përputhje me dispozitat e mëposhtme.

1. Lëndët e para të listuara në farmakope

Monografite e *Farmakopesë Evropiane* zbatohen për të gjitha lëndët e para që ajo përmban. Për lëndët e tjera që prodhohen në territorin e Republikës së Shqipërisë mund të përdoren monografi nga farmakopea kombëtare ose në mungesë të saj nga farmakopetë e një prej vendeve anëtare të BE.

Përbërësit që plotësojnë Kërkesat e *Farmakopesë Evropiane* ose të farmakopesë kombëtare ose të farmakopeve në një vend tjetër anëtar të BE konsiderohen se përputhen mjaftueshëm me kërkesat e nenit 11, pika 3, germa “I”. Në këtë rast përshkrimi i metodave analitike mund të zëvendësohet me një referencë të hollësishme të farmakopesë në fjalë.

Lëndët ngjyryese në çdo rast plotësojnë kërkesat e legjislacionit përkatës.

Testet rutinë që kryhen për çdo parti të lëndëve të para përputhen me ato që janë deklaruar në kërkesën për autorizimin e tregtimit. Nëse përdoren teste të tjera nga ato që janë përmendur në farmakope, vërtetohet që lëndët e para plotësojnë kërkesat e cilësisë të kësaj farmakopeje.

Në rastet kur një specifikim ose kërkesa të tjera që përmbahen në një monografi e *Farmakopesë Evropiane* ose në farmakopenë kombëtare ose në një farmakope të një vendi anëtar të BE, është e pamjaftueshme për të garantuar Cilësinë e Lëndës, kërkuesi jep shpjegime të hollësishme në kërkesën për certifikatën e tregtimit. Pamjaftueshmëria e dyshuar do t'u raportohet autoriteteve përgjegjëse për farmakopenë në fjalë.

Në rastet kur një lëndë e parë nuk është përshkruar as në *Farmakopene Evropiane* dhe as në farmakopenë kombëtare ose farmakopenë e një vendi anëtar të BE, mund të pranohet përputhja me monografinë e një vendi tjetër; në raste të tilla kërkuesi dorëzon një kopje të monografisë të shoqëruar, me validimin e procedurave të testimit që përmbahen në monografi dhe nga një përkthim nëse është e mundur.

Në rastet kur përdoren lëndë të para me origjinë shtazore, ato përputhen me monografitë përkatëse të përfshira në monografitë e përgjithshme dhe kapitujt e përgjithshëm të *Farmakopesë Evropiane*. Testet dhe kontrollet e kryera jenë të përshtatshme për lëndët e para.

Kërkuesi paraqesë dokumentacionin për të treguar së lëndët e para dhe prodhimi i PMV-së është në përputhje me kërkesat e materialit “Udhëzime mbi minimizimin e riskut të transmetimit të shkaktarit të encefalopatisë sfungjerore të kafshëve përmes PMV-ve dhe barnave për njerëz” si edhe me kërkesat e monografive përkatëse të *Farmakopesë Evropiane*. Certifikata e Përshtatshmërisë lëshuar nga Drejtoria Evropiane për Cilësinë e Medikamenteve dhe Kujdesin Shëndetësor, referuar monografive përkatëse të *Farmakopesë Evropiane*, mund të përdoret për të vërtetuar përputhshmërinë.

2. Lëndët e para që nuk janë në farmakope

2.1 Lëndët e para me origjinë biologjike

Përshkrimi i përbërësve bëhet në formën e një monografie.

Prodhimi i vaksinave mbështetet te një sistem i partisë së shtamit dhe mbi qeliza të përcaktuara të farës. Për prodhimin e PMV imunologjike që përbëhet nga serume, duhet treguar origjina, gjendja e përgjithshme shëndetësore dhe imunologjike e kafshëve dhuruese si dhe përdoren grupe të përcaktuar lëndësh.

Origjina, përfshi dhe rajonin gjeografik dhe historikun e lëndëve të para përshkruhet dhe dokumentohet. Për lëndët e para të marra me metodat e inxhinierisë gjenetike, ky informacion përfshin hollësi të tilla si përshkrimi i qelizave fillestare ose të shtamit, ndërtimi i vektorit që mundëson shprehjen (emri, origjina, funksioni i replikonit [një molekulë e ADN ose ARN ose një pjesë e ADN ose ARN që replikohet nga një origjinë e vetme], nxitësi i rritjes dhe elemente të tjera rregullatore), kontrolli i sekuencave të ADN ose ARN të futur në mënyrë efektive, sekuencat e oligonukleotideve të vektorit plazmid në qeliza, plazmidet e përdorur për bashkëtransfektimin, gjenet e shtuar ose të hequr, vetitë biologjike të ndërtimit përfundimtar dhe gjenet e shprehura, numrin e kopjes dhe qëndrueshmërinë gjenetike.

Materialet e farës, përfshirë qelizat e farës dhe serumit e papërpunuar për prodhimin e antiserumit testohen për t'u siguruar për origjinën/identitetin e tyre dhe agjentët e huaj.

Për të gjitha lëndët me origjinë biologjike që përdoren në çdo fazë të procesit të prodhimit jepen informacionet e mëposhtme:

- a) një përshkrim i hollësishëm mbi origjinën e materialeve,
- b) një përshkrim i hollësishëm mbi çdo përpunim, purifikim dhe inaktivim të zbatuar, bashkë me të dhënat mbi validimin e këtyre proceseve dhe kontrollet gjatë prodhimit,
- c) një përshkrim i hollësishëm i çdo testi të kryer për kontaminimin mbi çdo parti të lëndës.

Nëse zbulohet ose dyshohet prania e agjentëve të huaj, materiali përkatës hidhet ose të përdoret në rrethana shume të veçanta vetëm në rastet kur përpunimi i mëtijshëm i produktit

garanton eliminimin ose inaktivimin e tyre; eliminimi ose inaktivimi i këtyre agjentëve të huaj vërtetohet.

Kur përdoren farat qelizore, tregohet se karakteristikat e qelizës kanë mbetur të pandryshuara deri në nivelin më të lartë të pasazhimit të përdorur për prodhim.

Në rastin e vaksinave me shtame të gjallë të atenuar, paraqitet prova e qëndrueshmërisë së karakteristikave të atenuara të qelizave.

Dokumentacioni i paraqitur tregojë se materiali i qelizave, fara e qelizave, partitë e serumit dhe material të tjera që origjinojnë nga llojet e kafshëve që luajnë rol në transmetimin e TSE-së (encefalopatisë sfungjerore të transmetueshme) përputhen me kërkesat e materialit “Udhëzime mbi minimizimin e riskut të transmetimit të shkaktarit të encefalopatisë sfungjerore të kafshëve përmes PMV dhe barnave për njerëz”, si edhe me monografitë përkatëse të *Farmakopesë Evropiane*. Certifikata e pranueshmërisë e lëshuar nga Drejtoria Evropiane për Cilësinë e Medikamenteve, me referencë të monografive përkatëse të *Farmakopesë Evropiane* mund të përdoret për të vërtetuar përputhshmërinë e kërkuar.

Nëse kërkohet, duhen dhënë kampionet e lëndëve të para biologjike ose reagjentët e përdorur në procedurat e testimit, në mënyrë që t’i mundësohet autoritetit kompetent veterinar kryerja e testeve të kontrollit.

2.2. Lëndët e para me origjinë jobiologjike

Përshkrimi jepet në formën e një monografie që përfshin titujt e mëposhtëm:

a) emrin e lëndës së parë që plotëson kërkesat e pikës 2 të seksionit A, e shoqëruar me çdo sinonim të emrit tregtar ose shkencor,

b) përshkrimin e lëndës së parë, të përcaktuar në një formë të njëjtë me atë që përdoret në përshkrimin në *Farmakopenë Evropiane*,

c) funksionin e lëndës së parë,

d) metodat e identifikimit,

e) çdo kujdes paraprak që mund të nevojitet gjatë ruajtjes së lëndës së parë dhe, nëse kërkohet, edhe jetëgjatësinë e lëndës në ruajtje.

D. TESTET E KONTROLLIT GJATË PROCESIT TË PRODHIMIT

1. Dosja përfshijë informacione në lidhje me testet e kontrollit, që kryhen mbi produktin e ndërmjetëm, me synimin e verifikimit të përputhjes së procesit të prodhimit dhe produktit përfundimtar.

2. Për vaksinat e inaktivuara ose të detoksikuara, inaktivimi ose detoksikimi testohen gjatë prodhimit të çdo partie, sa më shpejt që të jetë e mundur pas përfundimit të procesit të inaktivimit ose detoksikimit dhe pas neutralizimit, nëse ky proces i fundit ndodh, por përpara fazës vijuese të prodhimit.

E. TESTET E KONTROLLIT TË PRODUKTIT PËRFUNDIMTAR

Për të gjitha testet jepet një përshkrim i hollësishëm i teknikave për analizimin e produktit përfundimtar për të lejuar një vlerësim të cilësisë.

Dosja përfshijë informacione në lidhje me testet e kontrollit mbi produktin përfundimtar. Në rastet kur ekzistojnë monografi të përshtatshme, nëse përdoren procedura testimi dhe kufij të tjerë nga ato të përmendur në monografitë e paraqitura në *Farmakopenë Evropiane*, ose në mungesë të saj, në farmakopenë kombëtare ose në një farmakope të një shteti anëtar të BE, provohet se produkti përfundimtar plotëson kërkesat e cilësisë të kësaj farmakopeje për formën farmaceutike në fjalë, nëse testohen në përputhje me këto monografi. Kërkesa për certifikatën e tregtimit listojë ato teste që kryhen mbi kampionet përfaqësuese të secilës parti të produktit përfundimtar. Në kërkesë përfshihet edhe shpeshtësia e testeve të cilat nuk kryhen rregullisht për çdo parti të produktit përfundimtar, si edhe kufijtë e çlirimit të PMV-së.

Sa herë që është e mundur përdoren materiale kimike ose biologjike referuar *Farmakopesë Evropiane*. Nëse përdoren materiale dhe standarde me referencë tjetër ato duhen identifikuar dhe përshkruar me hollësi.

1. Karakteristikat e përgjithshme të produktit Përfundimtar

Testet e karakteristikave të përgjithshme, sa herë që zbatohen, lidhen me kontrollin e peshës mesatare dhe të shmangies maksimale, të testeve mekanike, fizike ose kimike, karakteristikave fizike të tilla si densiteti, pH, viskoziteti etj. për secilën prej këtyre karakteristikave duhen përcaktuar nga kërkuesi për çdo rast të veçantë, specifikimet së bashku me kufijtë e tolerancës.

2. Identifikimi i lëndës/ve aktive

Nëse nevojitet, kryhet një test i veçantë për identifikimin e lëndës/ve aktive.

3. Titri ose fuqia e partisë

Për çdo parti prodhimi kryhet një përcaktim sasior i lëndës aktive për të treguar së çdo parti përmban titrin ose fuqinë e duhur për të garantuar sigurinë dhe efikasitetin e saj.

4. Identifikimi dhe testimi i adjuvantëve

Është e nevojshme të kontrollohet sasia dhe lloji i adjuvantit dhe përbërësve të tij në produktin përfundimtar, për aq sa mund të kryhet me procedurat e testimit që janë në përdorim.

5. Identifikimi dhe testimi i përbërësve të eksipientit

Eksipientit/et duhet t'u nënshtrohen të paktën testeve të identifikimit, për aq sa është e nevojshme.

Testimi i kufirit të sipërm dhe të poshtëm është i detyrueshëm për agjentët konservues.

Testimi i kufirit të sipërm për përbërësit e tjerë të eksipientit, që mund të shkaktojnë një reaksion të kundërt është i detyrueshëm.

6. Testet e sigurisë

Përveç rezultateve të testeve të paraqitura në përputhje me pjesën 3 të këtij kapitulli (testet e sigurisë), duhen dorëzuar edhe informacione mbi testet e sigurisë të partive. Këto teste parapëlqehet të jenë studime të mbidozimit të kryera në të paktën një nga llojet e kafshëve më të ndjeshme ku përdoret PMV dhe të paktën me rrugën e këshilluar të përdorimit që paraqet riskun me të madh. Në interes të mirëqenies së kafshëve, mund të mos kryhen testet rutine të sigurisë të partisë së PMV, nëse janë prodhuar një numër mjaftueshëm i partive të njëpasnjëshme të prodhimit dhe kanë rezultuar të jenë në përputhje me testin.

7. Testet e sterilitetit dhe pastërtisë

Testet e duhura për të treguar mungesën e kontaminimit nga agjentë të huaj ose lëndë të tjera kryhen në përputhje me llojin e PMV-ve imunologjike, metodën dhe kushtet e prodhimit. Nëse për çdo parti prodhimi kryhen me pak teste së ato që kërkohen nga *Farmakopeja Evropiane*, testet e kryera jene vendimtare për përputhjen me monografinë. Në rastet kur PMV-të imunologjike testohet në përputhje me monografinë vërtetohet së PMV-të i plotëson kërkesat.

8. Lagështia e mbetur

Çdo parti e produktit të liofilizuar testohet për lagështinë e mbetur.

9. Inaktivimi

Për vaksinat e inaktivuara, kryhet një test i kontrollit të inaktivimit mbi produktin në paketimin përfundimtar, në rast së ky test nuk është kryer në një fazë të vonshme të prodhimit.

F. QËNDRUESHMËRIA E PRODHIMIT NË ÇDO PARTI (homogjeniteti i partive të prodhimit).

Në mënyrë për të garantuar që cilësia e produktit është e njëjtë në çdo parti prodhimi dhe për të treguar përputhjen me specifikimet, jepet një protokoll i plotë i 3 partive të njëpasnjëshme me rezultatet e të gjitha testeve të kryera gjatë prodhimit dhe mbi produktin përfundimtar.

G. TESTET E QËNDRUESHMËRISË

Informacioni dhe dokumentacioni që shoqëron kërkesën për certifikatën e tregtimit në mbështetje të nenit 11, pika 3, germa “f” dhe “i” dorëzohet në përputhje me kërkesat e mëposhtme.

Kërkuesi paraqet një përshkrim të testeve që i kanë lejuar të përcaktojnë jetëgjatësinë e produktit. Këto teste janë gjithnjë studime në kohe reale dhe kryhen mbi një numër të mjaftueshëm të partive të PMV-ve të prodhuara sipas procesit të përshkruar të prodhimit dhe

mbi produktet e ruajtura në paketimin përfundimtar. Këto teste përfshijnë testet e qëndrueshmërisë biologjike dhe fiziko-kimike, përfundimet përmbajnë rezultatet e analizave të cilat justifikojnë jetëgjatësinë e propozuar në kushtet e propozuara të ruajtjes.

Në rastin e PMV-ve që jepen me anë të ushqimit, duhet dhënë informacioni i nevojshëm mbi jetëgjatësinë e produktit, në faza të ndryshme të përzierjes, kur përzihet në përputhje me udhëzimet e rekomanduara.

Në rastet kur një produkt përfundimtar rehidratohet para përdorimit ose jepet përmes ujit të pijshëm, nevojiten të dhëna të hollësishme mbi jetëgjatësinë e propozuar për produktin e rehidratuar sipas rekomandimit. Paraqiten të dhëna që mbështetin jetëgjatësinë e propozuar të produktit të rehidratuar.

Të dhënat e qëndrueshmërisë të fituara nga produktet e kombinuara mund të përdoren si të dhëna paraprake për produktet e rrjedhura që përmbajnë një ose me shumë nga të njëjtët përbërës.

Jetëgjatësia e propozuar në përdorim të jetë e justifikuar.

Efikasiteti i çdo sistemi konservues tregohet.

Mund të jetë i mjaftueshëm informacioni mbi efikasitetin e konservantëve në PMV imunologjike të tjera të ngjashme, të prodhuara nga i njëjti prodhues.

H. INFORMACIONE TË TJERA

Në dosje mund të përfshihen informacione në lidhje me cilësinë e PMV-ve imunologjike që nuk mbulohen nga seksionet e mësipërm.

PJESA 3: TESTET E SIGURISË

A. HYRJE DHE KËRKESAT E PËRGJITHSHME

Testet e sigurisë tregojnë risqet e mundshme nga PMV-të imunologjike, të cilat mund të ndodhin të kafshët në kushtet e propozuara të përdorimit. Ato vlerësohen në lidhje me përfitimet e mundshme nga përdorimi i produktit.

Në rastet kur PMV-të imunologjike përbëhet nga organizma të gjallë, veçanërisht ato që mund të eliminohen nga kafshët e vaksinuara, vlerësohet edhe risku i mundshëm për kafshët e të njëjtit lloj ose të llojeve të tjera që mund të ekspozohen.

Studimet e sigurisë kryhen në llojet e kafshëve ku përdoret PMV. Doza e përdorimit, sasia e produktit e rekomanduar për përdorim dhe partia e përdorur për testimin e sigurisë merret nga partia ose partitë e prodhuara në përputhje me procesin e prodhimit të përshkruar në Pjesën 2 të kërkesës.

Në rastin e një PMV-je imunologjike që përmban një organizëm të gjallë, doza e përdorimit në testet laboratorike të përshkruara në Seksionet B.1 dhe B.2 të jetë sasia e produktit që përmban titrin maksimal. Nëse nevojitet, përqendrimi i antigjenit mund të rregullohet për të arritur dozën e kërkuar. Për vaksinat e inaktivuara doza e përdorimit të jetë sasia e rekomanduar për përdorim që përmban nivelin maksimal të antigjenit, me përjashtim të rasteve kur kërkohet ndryshe.

Dokumentacioni i sigurisë përdoret për vlerësimin e risqeve të mundshme që mund të vijnë nga ekspozimi i njeriut kundrejt PMV, p.sh., gjatë përdorimit të PMV-ve të kafshët.

1. Siguria e përdorimit të një doze

PMV-të imunologjike përdoret në dozën e rekomanduar për secilën rrugë përdorimi të rekomanduar të kafshët e secilit lloj dhe kategori ku përdoret PMV, përfshirë dhe kafshët me moshën me të vogël tek të cilat lejohet përdorimi. Kafshët vëzhgohen dhe ekzaminohen për shenja të reaksioneve sistemike dhe lokale. Nëse është e mundur, këto studime përfshijnë edhe hollësi të ekzaminimeve *post mortem* makro- dhe mikroskopike të ndryshimeve në vendin e injektimit. Gjithashtu, regjistrohen edhe të dhëna të tjera objektive, të tilla si temperaturë rektale dhe matjet e efikasitetit.

Periodha e vëzhgimit dhe ekzaminimit të kafshëve zgjatët deri sa të mos këtë me reaksione të pritshme, por në të gjitha rastet kjo periudhë është të paktën 14 ditë pas përdorimit.

Ky studim mund të jetë pjesë e studimit të dozës së përsëritur të kërkuar sipas pikës 3 ose mund të lihet jashtë nëse rezultatet e studimit të mbidozës të kërkuar në pikën 2 tregojnë së mungojnë shenjat e reaksioneve sistemike ose lokale.

2. Siguria e përdorimit të një mbidoze

Testimi i mbidozës kërkohet vetëm për PMV-të imunologjike me organizma të gjallë.

Një mbidozë e PMV-ve imunologjike përdoret për secilën rrugë të rekomanduar të përdorimit të kafshët e kategorive më të ndjeshme nga llojet e kafshëve ku përdoret, përveç rasteve kur argumentohet për zgjedhja e rrugës më të ndjeshme nga disa prej rrugëve të ngjashme. Në rastin e PMV-ve imunologjike që përdoren me injektim, dozat dhe rruga e përdorimit përzgjidhen duke marrë parasysh vëllimin maksimal të PMV-ve, që mund të përdoret në një vend të vetëm injektimi. Kafshët vëzhgohen dhe ekzaminohen për shenja të reaksioneve sistemike dhe lokale për të paktën 14 ditë pas përdorimit. Gjithashtu, regjistrohen edhe të dhëna të tjera objektive, të tilla si temperatura rektale dhe matjet e efikasitetit.

Nëse është e mundur, këto studime përfshijnë edhe hollësi të ekzaminimeve *post mortem* makro- dhe mikroskopike të ndryshimeve në vendin e injektimit, nëse këto nuk janë kryer sipas pikës 1.

3. Siguria e përdorimit të përsëritur të një doze

Në rastin kur një PMV imunologjike përdoret me shumë së një herë, si pjesë e një skeme bazë të vaksinimit, kërkohet të kryhet një studim mbi përdorimin e përsëritur të një doze, me qëllim për të zbuluar ndonjë efekt të kundërt të shkaktuar nga ky përdorim. Këto teste kryhen të kafshët e kategorive më të ndjeshme nga llojet e kafshëve ku përdoret (të tilla si racat, grup-moshat), duke përdorur secilën prej rrugëve të rekomanduara të përdorimit.

Kafshët vëzhgohen dhe ekzaminohen për shenja të reaksioneve sistemike dhe lokale për të paktën 14 ditë pas përdorimit. Gjithashtu, regjistrohen edhe të dhëna të tjera objektive, të tilla si temperatura rektale dhe matjet e efikasitetit.

4. Ekzaminimi i funksioneve riprodhuese

Ekzaminimi i funksioneve riprodhuese merret parasysh në rastet kur të dhënat sugjerojnë së lënda e parë prej së cilës rrjedh produkti mund të jetë një faktor i mundshëm risku. Funksionet riprodhuese të meshkujve si dhe të femrave barrsa dhe jombarëse studiohen duke përdorur dozën e rekomanduar në rrugën më të ndjeshme të përdorimit. Përveç kësaj, studiohen efektet e dëmshme mbi pasardhësit, si dhe efektet teratogjenike dhe abortive.

Këto studime mund të jenë pjesë e studimeve të sigurisë në pikat 1, 2, 3 ose në studimet në terren të parashikuara në Seksionin C.

5. Ekzaminimi i funksioneve imunologjike

Në rastet kur PMV-ja imunologjike mund të ndikojë negativisht mbi përgjigjen imunitare të kafshëve të vaksinuara ose të pasardhësve të tyre, duhen kryer testet e përshtatshme mbi funksionet imunologjike.

6. Kërkesa të veçanta për vaksinat e gjalla

6.1. Përhapja e shtamit vaksinal

Duhet të studiohet përhapja e shtamit vaksinal nga kafshët e vaksinuara tek ato të pavaksinuara, duke përdorur rrugën e rekomanduar të përdorimit që ka më shumë gjasa të shkaktojë përhapjen e shtamit vaksinal. Gjithashtu, mund të jetë e nevojshme të studiohet përhapja të llojet e kafshëve ku nuk përdoret vaksina, të cilët mund të jenë shumë të ndjeshëm kundrejt një shtami vaksinal.

6.2. Përhapja në organizmin e kafshës së vaksinuar

Fecet, urina, qumështi, vezët, sekrecionet orale, nazale dhe të tjera testohen për praninë e organizmit, kur është e përshtatshme. Gjithashtu, mund të kërkohen studime për përhapjen e shtamit vaksinal në organizmin e kafshës së vaksinuar, duke i kushtuar vëmendje të veçantë organeve më të ndjeshme ndaj zhvillimit të shtamit vaksinal. Në rastin e vaksinave të gjalla për zoonozat në kuadër të legjislacionit mbi monitorimin e zoonozave dhe agjentëve zoonotik, që

përdoren në kafshët prodhuese të ushqimeve, këto studime marrin detyrimisht parasysh qëndrimin e organizmit në vendin e injektimit.

6.3. Riaktivizimi i virulencës së vaksinave të dobësuar

Riaktivizimi i virulencës së vaksinave studiohet me shtamin vaksinal. Nëse shtami vaksinal nuk është në sasinë e mjaftueshme ekzaminohet pasazhimi me i ulet i përdorur për prodhimin e vaksinës. Mundësia e përdorimit të një pasazhimi tjetër argumentohet. Vaksinimi fillestar kryhet me rrugën e përdorimit që ka më shumë gjasa të çojë në rikthimin e virulences. Pasazhimet në seri duhen bërë në 5 grupe kafshësh të llojit ku përdoret vakcina, me përjashtim të rastit kur argumentohet kryerja e më shumë pasazheve ose kur organizmi zhduket më shpejt nga kafshët e provës. Kur organizmi nuk arrin të shumohet në mënyrën e duhur, në llojet e kafshëve ku përdoret vakcina kryhen sa më shumë pasazhe që të jetë e mundur.

6.4. Vetitë biologjike të shtamit vaksinal

Teste të tjera mund të jenë të nevojshme për të përcaktuar në mënyrë sa më të sakte vetitë biologjike të shtamit vaksinal (p.sh., neurotropizmin).

6.5. Rikombinimi ose ribashkimi gjenetik i shtameve

Duhet të diskutohet mundësia e rikombinimit ose ribashkimit gjenetik me shtamet që qarkullojnë në terren ose shtame të tjerë.

7. Siguria e përdoruesit

Ky seksion përfshin një diskutim mbi efektet e gjetura në seksionet e tjera, që do t'i lidhë këto efekte me llojin dhe kohëzgjatjen e ekspozimit të njeriut kundrejt PMV-ve, me qëllimin e përgatitjes së paralajmërimeve të duhura për përdoruesin dhe masat e tjera të menaxhimit të riskut.

8. Studimi i mbetjeve

Për PMV-të imunologjike, normalisht nuk nevojitet të ndërmerren studime të mbetjeve. Megjithatë, kur në prodhimin e PMV-së imunologjike përdoren adjuvantë ose konservante, duhet marrë parasysh mundësia e ndonjë mbetjeje në produktet ushqimore. Nëse është e nevojshme, duhen studiuar efektet e këtyre mbetjeve.

Propozimi për kohën e pezullimit dhe përshtatshmëria e tij diskutohet në lidhje me çdo studim të mbetjeve që është ndërmarrë.

9. Ndërveprimet

Nëse në përmbledhjen e karakteristikave të produktit deklarohet përputhshmëria me PMV të tjera imunologjike, studiohet siguria e kësaj përputhshmërie dhe të përshkruhet ndonjë ndërveprim i njohur me PMV.

C. STUDIMET NË TERREN

Rezultatet nga studimet laboratorike shoqërohen me të dhëna nga studimet në terren, që përdorin parti prodhimi në përputhje me procesin e prodhimit të përshkruar në kërkesën për autorizimin e tregtimit. Mungesa e studimeve në terren argumentohet në mënyrë të përshtatshme. Në të njëjtat studime në terren mund të studiohen të dyja, siguria dhe efikasiteti i vaksinës.

D. VLERËSIMI I RISKUT MJEDISOR

Qëllimi i vlerësimit të riskut mjedisor është të vlerësohen efektet e dëmshme të mundshme, që mund të shkaktohen në mjedis nga përdorimi i tyre dhe të identifikohet çdo mase paraprake që mund të nevojitet për të zvogëluar një risk të tillë.

Ky studim normalisht kryhet në 2 faza. Faza e parë e vlerësimit kryhet detyrimisht. hollësitë e vlerësimit jepen në përputhje me udhëzimin e përcaktuar. Ai përshkruan ekspozimin e mundshëm të mjedisit ndaj produktit dhe nivelin e riskut të lidhur me një ekspozim të tillë, duke marrë parasysh në mënyrë të veçantë çështjet e mëposhtme:

a) llojet e kafshëve ku përdoret vakcina dhe mënyra e propozuar e përdorimit,

b) metoda e përdorimit, në mënyrë të veçantë sasia e produktit që kalon drejtpërdrejtë në sistemet e ndryshme të mjedisit,

c) ekskretimin e mundshëm të produktit, të lëndëve të tij aktive në mjedis nga kafshët e trajtuara, qëndrueshmërinë në këto ekskretime (jashtëqitje),
ç) asgjësimin e produktit të papërdorur ose të mbetur.

Në rastin e shtameve të gjallë vaksinale që mund të jenë zoonotike vlerësohet edhe risku për njerëzit.

Në rastin kur përfundimet e fazës së parë tregojnë për ekspozimin e mundshëm të mjedisit ndaj produktit, kërkimi vijon me fazën e dytë të vlerësimit të riskut të mundshëm që PMV-ja mund të paraqesë ndaj mjedisit. Nëse shihet e nevojshme, kryhen studime të mëtejshme mbi ndikimin e produktit/vaksinës në tokë, ujë, ajër, sistemet ujore, organizmat e ndryshëm nga ata ku përdoret.

E. VLERËSIMI I KËRKUAR PËR PMV-të QË PËRMBAJNË OSE PËRBËHEN NGA ORGANIZMA TË MODIFIKUAR GJENETIKISHT

Në rastin e PMV-ve që përmbajnë ose përbëhen nga organizma të modifikuar gjenetikisht kërkesa shoqërohet edhe nga dokumentet e kërkuar nga legjislacioni mbi organizmat gjenetikisht të modifikuar.

PJESA 4: TESTET E EFIKASITETIT

KAPITULLI I

1. Parimet e përgjithshme

Qëllimi i provave të përshkruara në këtë pjesë përshkruhet ose të vërtetohet efikasitetit i PMV-së imunologjike. Të gjitha deklaratimet e paraqitura nga kërkuuesi në lidhje me vetitë, efektet dhe përdorimin e produktit, mbështeten plotësisht nga rezultatet e provave specifike që përfshihen në kërkesën për autorizim tregtimi.

2. Kryerja e provave

Të gjitha provat e efikasitetit kryhen në përputhje me një protokoll të hollësishëm, që duhet regjistruar përpara fillimit të provave. Gjatë përpunimit të çdo protokollit të provave dhe gjatë gjithë fazës së kryerjes së tyre duhet marrë në konsideratë mirëqenia e kafshëve të provës, që i nënshtrohet mbikëqyrjes veterinarë.

Përshkruhen procedura të shkruara, të paracaktuara dhe sistematike për organizimin, kryerjen, mbledhjen e të dhënave, dokumentimin dhe verifikimin e provave të efikasitetit.

Provat në terren kryhen në përputhje me parimet e përcaktuara të praktikës së mirë klinike, përveç rasteve kur argumentohet e kundërta e tyre.

Përpara fillimit të çdo provë në terren, merret dhe të dokumentohet me shkrim miratimi i pronarit të kafshëve që përfshihen në këto prova. Në mënyrë të veçantë, pronari i kafshëve njoftohet me shkrim për pasojat e marrjes pjesë në prova, në lidhje me eliminimin në vijim të kafshëve të trajtuara ose përdorimin e ushqimeve shtazore të rrjedhura prej tyre. Një kopje e këtij njoftimi, me datën dhe nënshkrimin e pronarit të kafshëve që vërteton marrjen e njoftimit përfshihet në dokumentacionin e provave.

Me përjashtim të provave në terren që kryhen me një metodë “të verbër” (prova për të cilat nuk janë të gjithë të informuar gjatë zhvillimit të provës), zbatohen kërkesat e neneve 43, 44 dhe 45 në analogji me etiketimin e preparateve që përdoren në provat veterinarë në terren. Në të gjitha rastet, në etiketë është e detyrueshme të jetë i shkruar në formë të dukshme dhe të përherëshme shënimi: “VETËM PËR PËRDORIM NË PROVAT VETERINARE NË TERREN”.

KAPITULLI II

A. Kërkesat e përgjithshme

1. Përzgjedhja e antigjeneve ose shtameve vaksinale bëhet mbështetur në të dhënat epidemiologjike.

2. Provat e efikasitetit të kryera në laboratorë janë prova kontrolli, përfshirë dhe kafshët e kontrollit të patrajtuara, me përjashtim të rasteve kur kjo nuk argumentohet për arsye të mirëqenies së kafshëve ose kur efikasiteti mund të tregohet me mënyra të tjera.

Në përgjithësi, këto prova laboratorike mbështeten edhe nga provat e kryera në kushtet e terrenit, përfshirë edhe kafshët e kontrollit të patrajtuara.

Të gjitha provat përshkruhen me hollësi sa më të madhe që të jetë e mundur të riprodhohen në provat e kontrollit, që kryhen me kërkesë të autoritetit kompetent veterinar. Studiuesi tregon vlefshmërinë e të gjitha metodave të përdorura.

Të gjitha rezultatet e marra raportohen, qofshin të favorshme ose të pafavorshme.

3. Efikasiteti i një PMV-je imunologjike tregohet për çdo kategori të llojeve të kafshëve ku rekomandohet vaksinimi, me secilën rrugë të përdorimit dhe duke përdorur programin e parashikuar të vaksinimit. Ndikimi i antitrapave të marrë në mënyra pasive ose atyre maternal (të marrë përmes mëmës – kulloshtrës) mbi efikasitetin e një vaksine vlerësohet në mënyrën e duhur. Fillimi dhe kohëzgjatja e imunitetit përcaktohet mbështetur në të dhënat nga provat, me përjashtim të rasteve kur mund të argumentohet pa këto të dhëna.

4. Tregohet efikasiteti i secilit prej përbërësve të PMV-ve imunologjike multivalent ose të kombinuar. Nëse produkti këshillohet për përdorim në kombinim me ose njëkohësisht me një PMV tjetër, përshkruhet pajtueshmëria mes këtyre PMV.

5. Në rastet kur një PMV është pjesë e një skeme vaksinimi të këshilluar nga kërkuesi, tregohet efekti fillestar ose sinergjik ose roli i PMV-së imunologjike në efikasitetin e të gjithë skemës. 6. Doza që përdoret është sasia e produktit që këshillohet për përdorim dhe partia e përdorur për testimin e efikasitetit merret nga një ose disa parti që janë prodhuar në përputhje me procesin e prodhimit të përshkruar në Pjesën 2 të kërkesës.

7. Në rast se në përmbledhjen e karakteristikave të produktit ka një deklaratë të pajtueshmërisë me PMV të tjera imunologjike, studiohet efikasiteti i deklaruar. Përshkruhen edhe çdo ndërveprim i njohur me çdo PMV tjetër. Përdorimi i njëkohshëm mund të lejohet nëse mbështetet nga studimet e duhura.

8. Për PMV-të imunologjike që përdoren në kafshë për qëllime diagnostike, kërkuesi përshkruan mënyrën se si duhen shpjeguar reaksionet.

9. Për vaksinat që synojnë të lejojnë një dallim ndërmjet kafshëve të vaksinuara dhe atyre të infektuara (vaksinat shënjuese), ku deklarimi i efikasitetit mbështetet mbi testet diagnostike *in vitro* sigurohen të dhëna të mjaftueshme mbi testet diagnostike, për të mundësuar vlerësimin e përshtatshëm të këtyre deklarimeve në lidhje me vetitë shënjuese.

B. Provat laboratorike

1. Në parim, vërtetimi i efikasitetit ndërmerret në kushte laboratorike të mirëkontrolluara, ku kafshët e përdorimit, pas përdorimit të PMV-ve imunologjike në përputhje me kushtet e këshilluara, ekspozohen kundrejt agjentit përkatës. Përveç kësaj jepen edhe hollësi mbi shtamin e agjentit ndaj të cilit janë ekspozuar kafshët si dhe rëndësinë e tij.

Për vaksinat e gjalla përdoren parti që përmbajnë titrin ose fuqinë minimale, me përjashtim të rasteve kur argumentohet një nivel më i lartë i titrit. Për produktet e tjera, përdoren parti që përmbajnë lëndën minimale aktive, me përjashtim të rasteve kur argumentohet një përmbajtje më e lartë.

2. Nëse është e mundur, përcaktohet dhe dokumentohet (paraqitet në dokumentacion) mekanizmi imunitar (qelizor ose humoral, imunoglobulina lokale ose të përgjithshme) që nis pas përdorimit të PMV-ve imunologjike të kafshët e përdorimit përmes mënyrës së këshilluar të përdorimit.

C. Provat në terren

1. Rezultatet nga provat laboratorike shoqërohen me të dhëna nga provat në terren, duke përdorur parti përfaqësuese të procesit të prodhimit të përshkruar në kërkesën për autorizimin e tregtimit, me përjashtim të rasteve kur argumentohet mungesa e provave në terren. Në të njëjtin studim në terren mund të studiohen si siguria ashtu dhe efikasiteti i PMV-ve.

2. Kur provat laboratorike nuk shërbejnë për të vërtetuar efikasitetin, mund të jenë të pranueshme vetëm provat e kryera në terren.

PJESA 5: INFORMACIONET DHE DOKUMENTET

A. HYRJE

Dosja e studimeve të sigurisë dhe të efikasitetit përfshijnë një hyrje ku përcaktohet çështja që trajtohet dhe ku tregohen testet që janë kryer në përputhje me Pjesën 3 dhe 4 si dhe një përmbledhje me referenca të hollësishme të literaturës së botuar. Kjo përmbledhje përmban një diskutim objektiv të të gjitha rezultateve të fituara që çojnë në një përfundim mbi sigurinë dhe efikasitetin e PMV-ve imunologjike. Çdo test ose prove që është lënë jashtë dokumentacionit tregohet dhe jepen arsyet për këtë.

B. STUDIMET LABORATORIKE

Për të gjitha studimet e kryera paraqiten:

1. një përmbledhje;
2. emrin e organizmit, strukturës apo subjektit që ka kryer studimet;
3. një protokoll të hollësishëm të eksperimentit që jep një përshkrim të metodave, pajisjeve dhe materialeve të përdorura, të dhëna mbi llojin ose racën e kafshëve, kategoritë e kafshëve, origjinën nga janë marrë kafshët, kushtet e mbarështimit dhe të ushqimit (që saktësojnë ndër të tjera, nëse ato kanë qenë të pastra nga ndonjë patogjen specifik ose antitropa specifike, llojin dhe sasinë e çdo aditivi që përmbahet në ushqimin e kafshëve), dozën, rrugën e përdorimit, mënyrën dhe datat e përdorimit, një përshkrim dhe një argumentim të metodës statistikore të përdorur;
4. në rastin e kafshëve të kontrollit, nëse ato kanë marrë një *placebo* apo nuk janë trajtuar;
5. në rastin e kafshëve të trajtuara dhe kur është e nevojshme, të tregohet nëse kafshët kanë marrë produktin që është në testim apo ndonjë produkt tjetër që është i autorizuar në një vend anëtar të BE;
6. të gjitha vëzhgimet e përgjithshme dhe individuale dhe të gjitha rezultatet e marra (me mesataret dhe shmangiet standarde), nëse janë në favor të PMV-ve ose jo. Të dhënat përshkruhen me hollësi për të mundësuar që ato të vlerësohen në mënyrë kritike, pavarësisht interpretimit të tyre nga autori i studimit. Të dhënat origjinale të papërpunuara paraqiten në formë tabelare. Për qëllime ilustrimi dhe shpjegimi, rezultatet mund të shoqërohen me regjistrime, fotografi, mikrofoto etj.;
7. llojin, shpeshhtësinë dhe kohëzgjatjen e reaksioneve të kundërta të vërejtura;
8. numrin e kafshëve që janë tërhequr para kohe nga studimet dhe arsyet për këto tërheqje;
9. një analizë statistikore të rezultateve, kur kjo kërkohet nga programi i testimit dhe mospërputhjet ndërmjet të dhënave;
10. shfaqja dhe ecuria e çdo sëmundjeje që ndodh njëkohësisht;
11. të gjitha hollësitë në lidhje me PMV-të (të tjera nga ajo në studim), që është dashur të përdoren gjatë ecurisë së studimit;
12. një diskutim objektiv i rezultateve të marra, që çon në përfundime mbi sigurinë dhe efikasitetin e produktit.

C. STUDIMET NË TERREN

Studimet në terren janë të hollësishme në mënyrë që të mundësojnë që të arrihet një gjykim objektiv. Ato përmbajnë informacionet e mëposhtme:

1. një përmbledhje;
2. emrin, adresën dhe kualifikimin e studiuesit të ngarkuar me kryerjen e studimit;
3. vendin dhe datën e përdorimit, kodin e identitetit (të fermës) që mund të lidhet me emrin dhe adresën e pronarit të kafshëve;
4. të dhëna të hollësishme të protokollit të provës, ku jepet një përshkrim i metodave, pajisjeve dhe materialeve të përdorura, të dhëna të tilla si rruga e përdorimit, mënyra e përdorimit, doza, kategoritë e kafshëve, kohëzgjatja e mbajtjes nën vëzhgim, përgjigjja serologjike dhe studime të tjera të kryera mbi kafshët pas përdorimit të PMV;
5. në rastin e kafshëve të kontrollit nëse ata kanë marrë një *placebo* ose nuk janë trajtuar;

6. identifikimin e kafshëve të trajtuara dhe të kontrollit (kolektiv ose individual, sipas rastit), si llojin dhe racën e kafshëve, moshën, peshën, seksin dhe gjendjen fiziologjike të kafshëve;

7. një përshkrim të shkurtër të mënyrës së mbarështimit dhe të të ushqyerit, ku përcaktohet lloji dhe sasia e çdo aditivi që përmbahet në ushqimet e kafshëve;

8. të gjitha informacionet e marra nga vëzhgimet, rendimentin dhe rezultatet (me mesataret dhe shmangiet standarde). Në rastet kur testet dhe matjet janë kryer mbi kafshë individuale jepen të dhënat individuale;

9. të gjitha vëzhgimet dhe rezultatet e studimeve, nëse janë të favorshme ose jo, me një paraqitje të plotë të vëzhgimeve dhe rezultateve të marra nga testet e kërkuara, që janë të nevojshme për të vlerësuar produktin; përcaktohen teknikat e përdorura dhe të shpjegohet rëndësia e çdo variacioni në rezultate;

10. efektet në rendimentin e kafshëve;

11. numrin e kafshëve të tërhequra para kohe nga studimet dhe arsyet për këto tërheqje;

12. lloji, shpeshtësia dhe kohëzgjatja e reaksioneve të kundërta të vërejtura;

13. shfaqja dhe ecuria e çdo sëmundjeje që ndodh njëkohësisht;

14. të gjitha hollësitë në lidhje me PMV-të (të tjera nga ajo në studim), që është dashur të përdoren ose përpara ose njëkohësisht me produktin që testohet ose gjatë periudhës së vëzhgimit, përfshirë dhe hollësitë mbi çdo ndërveprim të vënë re;

15. një diskutim objektiv i rezultateve të marra, që çon në përfundime mbi sigurinë dhe efikasitetin e produktit.

PJESA 6: REFERENCAT BIBLIOGRAFIKE

Referencat bibliografike të cituara në përmbledhjen e përmendur në Pjesën 1 jepen në një liste të hollësishme dhe të paraqiten kopje të tyre.

KREU III

KËRKESAT QË DUHEN PLOTËSUAR PËR KËRKESA TË VEÇANTA PËR CERTIFIKATËN E TREGTIMIT

1. PMV gjenerike

Kërkesat mbështetur në nenin 12 (PMV gjenerike) përmbajnë të dhënat e përshkruara në pjesën 1 dhe 2 të kreut I të këtij aneksi, një vlerësim të riskut mjedisor dhe të dhënat që tregojnë se produkti ka të njëjtën përbërje cilësore dhe sasiore të lëndëve aktive dhe të njëjtën formë farmaceutike me produktin mjekësor të referencës si edhe të njëjtat të dhëna që tregojnë biovlefshmërinë me produktin mjekësor të referencës. Nëse produkti mjekësor i referencës është një produkt mjekësor biologjik, plotësohen kërkesat e dokumentacionit në seksionin 2 për PMV-të biologjike të ngjashme.

Për PMV-të gjenerike, përmbledhjet e hollësishme dhe kritike mbi sigurinë dhe efikasitetin përqendrohen veçanërisht në elementet e mëposhtme:

a) arsyet për të pretenduar ngjashmëri thelbësore;

b) një përmbledhje të papastërtive të pranishme në partitë e lëndës/ve aktive si dhe ato të produktit përfundimtar;

c) një vlerësim të studimeve të biobarasvlefshmërisë ose një argumentim së përse këto studime nuk janë kryer sipas referimeve të udhëzimeve të përcaktuara;

d) nëse nevojitet, kërkuesi të paraqesë të dhëna shtesë në mënyrë që të tregohet barasvlefshmëria e vetive të sigurisë dhe efikasitetit e kripërave të ndryshme, estereve ose derivateve të një lënde aktive të autorizuar. Këto të dhëna përfshijnë fakte se nuk ka ndryshime në vetitë farmakokinetike ose farmakodinamike të pjesës aktive terapeutike dhe/ose në toksicitetin, që mund të ndikojë profilin e sigurisë ose të efikasitetit.

Çdo deklaram i përmbledhjes së karakteristikave të produktit që nuk është i njohur nga ose që nxirret nga vetitë e produktit mjekësor ose të grupit terapeutik ku bën pjesë, diskutohet në përmbledhjet klinike/joklinike dhe të mbështetet me literature të botuar ose me studime shtesë.

Për PMV-të gjenerike që përdoren me rrugë intramuskulare, subkutane ose intradermale paraqiten të dhënat shtesë të mëposhtme:

a) fakte që tregojnë kohë të njëjtë ose të ndryshme të zbrazjes së mbetjeve duke nisur që nga vendi i përdorimit, të cilat mund të shoqërohen me studimet e kryera mbi eliminimin e mbetjeve,

b) fakte që tregojnë tolerancën e kafshëve të përdorimit në vendin e përdorimit, të cilat mund të shoqërohen me studimet e kryera të tolerancës mbi kafshët e përdorimit.

2. PMV biologjike të ngjashme

Në përputhje me nenin 12, pika 4, kur një PMV biologjike që është e ngjashme me një PMV biologjike referencë që nuk plotëson kushtet e përkufizimit si një produkti mjekësor gjenerik, informacioni që paraqitet nuk kufizohet vetëm te pjesët 1 dhe 2 (të dhënat farmakologjike, kimike dhe biologjike) të shoqëruara me të dhëna mbi bioekuivlencën dhe biovlefshmërinë. Në këto raste paraqiten të dhëna shtesë, veçanërisht mbi sigurinë dhe efikasitetin e produktit:

a) lloji dhe sasia e të dhënave shtesë (p.sh. studime toksikologjike dhe studime të tjera të sigurisë dhe studimet e duhura/përshtatshme klinike) përcaktohen rast pas rasti në përputhje me udhëzimet shkencore përkatëse;

b) për arsye të shumëllojshmërisë së PMV-ve biologjike, autoriteti kompetent përcaktojë studimet e nevojshme të parashikuara në pjesët 3 dhe 4, duke marrë parasysh karakteristikat e veçanta të çdo PMV biologjike.

Parimet e përgjithshme që duhen zbatuar trajtohen në udhëzimin që miratohet nga Agjencia Evropiane e Medikamenteve, duke marrë parasysh karakteristikat e PMV-ve biologjike në studim. Nëse PMV-të biologjike e referencës ka më shumë së një përdorim, vërtetohet, ose nëse është e nevojshme, të tregohet për secilin prej përdorimeve të pretenduara, efikasiteti dhe siguria e PMV-ve biologjike që pretendohet të jetë i ngjashëm.

3. Produkte me përdorim veterinar të njohur mirë

Për PMV-të, lënda/ët aktive të cilave kanë përdorim të gjerë dhe të njohur veterinar sikundër përmendet në nenin 13, me efikasitet të njohur dhe nivel të pranueshëm të sigurisë, zbatohen rregullat specifike të mëposhtme.

Kërkuesi dorëzojë pjesën 1 dhe 2 siç përshkruhet në kreun I të këtij aneksi.

Për pjesët 3 dhe 4, paraqitet një bibliografi shkencore e hollësishme që trajton të gjitha aspektet e sigurisë dhe efikasitetit.

Me qëllim që të tregohet përdorimi i gjerë dhe i njohur veterinar zbatohen rregullat specifike të mëposhtme:

3.1. Për të përcaktuar përdorimin e gjerë dhe të njohur veterinar të përbërësve të PMV-ve merren në konsideratë faktorët e mëposhtëm:

a) harku kohor/koha gjatë së cilës është përdorur lënda aktive;

b) aspektet sasiore të përdorimit të lëndës aktive;

c) shkalla e interesit shkencor në përdorimin e lëndës aktive (e pasqyruar në literaturën shkencore të botuar);

ç) koherenca e vlerësimeve shkencore.

Për të përcaktuar përdorimin e gjerë dhe të njohur të lëndëve të ndryshme mund të nevojiten periudha kohore të ndryshme. Megjithatë, në çdo rast, periudha kohore që nevojitet për të përcaktuar përdorimin e gjerë dhe të njohur veterinar të një përbërësi të një PMV-je nuk mund të jetë më pak së 10 vjet, duke filluar që nga përdorimi i parë sistematik dhe i dokumentuar i kësaj lënde si një PMV në Komunitet (BE).

3.2. Dokumentacioni i dorëzuar nga kërkuesi përfshinë të gjitha aspektet e vlerësimit të sigurisë ose efikasitetit të produktit për përdorimin e propozuar në llojet e kafshëve të përdorimit me rrugën dhe dozën e propozuar të përdorimit. Ai përfshinë ose t'u referohet një përmbledhjeje bibliografike të përshtatshme, duke marrë parasysh studimet para dhe pas tregtimit të PMV-ve dhe literaturën shkencore të botuar në lidhje me përvojën në formën e

studimeve epidemiologjike dhe në veçanti të studimeve epidemiologjike krahasuese. I gjithë dokumentacioni dorëzohet, qoftë i favorshëm për PMV-të ose jo. Në lidhje me dispozitat mbi përdorimin e gjerë dhe të njohur veterinar, është veçanërisht e nevojshme të sqarohen së jo vetëm të dhënat mbi testet dhe provat, por edhe referencat bibliografike të burimeve të tjera të fakteve (studime pas tregtimit, studimet epidemiologjike etj.) mund të shërbejnë si prova të vlefshme për sigurinë dhe efikasitetin e një produkti, nëse në kërkesë shpjegohen dhe argumentohen në mënyrë të mjaftueshme përdorimi i këtyre burimeve të informacionit.

3.3. Kujdes i veçantë duhet t'i kushtohet ndaj çdo informacioni të munguar dhe duhen dhënë argumente për të treguar dhe mbështetur një nivel të pranueshëm të sigurisë ose efikasitetit megjithëse mungojnë disa studime.

3.4. Përmbledhjet e hollësishme dhe kritike në lidhje me sigurinë dhe efikasitetin shpjegojnë rëndësinë e çdo të dhëne të dorëzuar që i interesojnë një produkti të ndryshëm nga produkti që synohet të tregtohet. Duhet gjykuar nëse produkti i studiuar mund të konsiderohet si i ngjashëm ose jo me produktin, për të cilin është bërë kërkesa për një autorizim tregtimi, pavarësisht ndryshimeve që mund të ekzistojnë.

3.5. Përvoja pas tregtimit me produktet e tjera që përmbajnë të njëjtët përbërës është me rëndësi të veçantë dhe të gjithë kërkuarit duhet t'i kushtojnë një theks të veçantë kësaj çështjeje.

4. PMV-të e kombinuara

Për kërkesat mbështetur në nenin 13, pika 4, për PMV-të e kombinuara paraqitet një dosje që përmban Pjesët 1, 2, 3 dhe 4. Nuk është e nevojshme të paraqiten studime mbi sigurinë dhe efikasitetin për secilën lëndë aktive më vete. Sidoqoftë nëse është e mundur përfshihet informacion mbi lëndët e veçanta në kërkesën për një kombinim fiks. Paraqitja e të dhënave për secilën lëndë aktive më vete, bashkë me studimet e kërkuara për sigurinë e përdoruesit, studimet e eliminimit të mbetjeve dhe studimet klinike mbi produktet e kombinuara fikse, mund të konsiderohet si një argumentim i pranueshëm për të lënë jashtë të dhëna mbi produktin e kombinuar, duke marrë parasysh mirëqenien e kafshëve dhe testimin e panevojshëm të kafshëve, me përjashtim të rasteve kur ka dyshime mbi ndërveprime që çojnë në toksicitetin e shtuar. Nëse është e mundur, paraqitet edhe informacion në lidhje me vendet e prodhimit dhe vlerësimin e sigurisë për agjentët e jashtëm.

5. Kërkesat me pëlqimin e mbajtësit të PMV-ve origjinale

Kërkesat mbështetur në nenin 14 përmbajnë të dhënat e përshkruara në pjesën 1, të kreut 1 të këtij aneksi, me kusht që mbajtësi i certifikatës së tregtimit për PMV-të origjinale t'i këtë dhënë kërkuarit miratimin e tij për t'ju referuar përmbajtjes së pjesëve 2, 3 dhe 4 të dosjes së atij produkti.

6. Dokumentacioni për kërkesa në rrethana të jashtëzakonshme

Një autorizim tregtimi mund të jepet me disa detyrime të veçanta për kërkuarin për të zbatuar procedura të veçanta, veçanërisht në lidhje me sigurinë dhe efikasitetin e PMV-së, kur sikurse është parashikuar në nenin 28, pika 3, të kësaj rregulloreje, kërkuari mund të tregojë së nuk është në gjendje të sigurojë të dhëna të përgjithshme mbi sigurinë dhe efikasitetin e PMV-së në kushtet normale të përdorimit.

Identifikimi i kërkesave thelbësore për të gjitha kërkesat e përshkruara në këtë seksion kryhet sipas udhëzimeve të Agjencisë Evropiane të Medikamenteve.

7. Kërkesat e përziera për certifikatën e tregtimit

Kërkesat e përziera për certifikatën e tregtimit, janë kërkesat ku pjesa 3 ose 4 e dosjes përbëhet nga studime të sigurisë dhe efikasitetit të kryera nga kërkuari si dhe nga referencat bibliografike. Të gjitha pjesët e tjera janë në përputhje me strukturën e përshkruar në pjesën I të kreut I të këtij aneksi. Komisioni Shtetëror i PMV-së vendos rast pas rasti nëse pranon ose jo formatin e paraqitur nga kërkuari.

KUSHTET QË PLOTËSOJNË KËRKESAT PËR CERTIFIKATËN E TREGTIMIT PËR PMV-të TË VEÇANTA

Në këtë pjesë përcaktohen kërkesat e veçanta për PMV-të të caktuara që kanë të bëjnë me natyrën e lëndëve aktive që përmbajnë.

1. PMV IMUNOLOGJIKE

A. MASTER FILE E ANTIGJENIT TË VAKSINËS

Për PMV-të imunologjike të veçanta dhe në përjashtim nga dispozitat e kreut II, pjesa 2, seksioni C mbi Lëndët aktive, paraqitet koncepti i *Master File* të antigjenit të vaksinës.

Për qëllimet e këtij aneksi, një *Master File* i antigjenit të vaksinës nënkupton një pjesë të pavarur të dosjes së kërkesës për certifikatën e tregtimit të vaksinës, që përmban të gjithë informacionin e nevojshëm mbi cilësinë për secilën prej lëndëve aktive që janë pjesë përbërëse të kësaj PMV-je. Pjesa e pavarur mund të jetë e një ose me shumë vaksinave monovalente ose të kombinuara të paraqitura nga i njëjti kërkues ose i njëjti mbajtës i certifikatës së tregtimit.

B. DOSJA SHUMËSHTAMËSHE

Për PMV-të imunologjike të caktuara (për aftën epizootike, gripin e shpendëve dhe gjuhën blu) dhe si përjashtim nga dispozitat e kreut II, pjesës 2, seksionit C mbi lëndët aktive, paraqitet koncepti i dosjes shumëshamëshe.

Një dosje shumëshamëshe quhet një dosje e vetme që përmban të gjitha të dhënat e nevojshme për një vlerësim të plotë shkencorë të varianteve ose kombinimeve të ndryshme të shtameve që lejojnë autorizimin e vaksinës kundrejt viruseve të ndryshueshëm nga pikëpamja antigenike.

Udhëzimet shkencore për paraqitjen dhe vlerësimin e dosjeve shumëshamëshe miratohen nga Agjensia.

2. PMV-të HOMEOPATIKE

Ky seksion përcakton dispozitat e veçanta mbi kërkesën e kreut I, pjesët 2 dhe 3 për PMV-të homeopatike sipas përcaktimit në përkufizimin e nenit 3.

PJESA 2

Dispozitat e pjesës 2 zbatohen për dokumentet e dorëzuar në përputhje me nenin 20 për regjistrimin e thjeshtuar të PMV-ve homeopatike të përmendura në nenin 19, pika 1 si dhe për dokumentet për autorizimin e PMV-ve të tjera homeopatike të përmendura në nenin 21, pika 1, me ndryshimet e mëposhtme.

a) Terminologjia

Emri latinisht i lëndës së pare homeopatike, i përshkruar në dosjen e kërkesës për autorizim tregtimi, është në përputhje me emrin latinisht të *Farmakopesë Evropiane*, ose në mungesë të saj, me atë të farmakopesë kombëtare ose të një farmakopeje zyrtare të një vendi anëtar të BE. Gjithashtu, mund të paraqiten, nëse është e mundur, emrat tradicionale të njohur gjerësisht.

b) Kontrolli i lëndëve të para

Informacioni dhe dokumentacioni i lëndëve të para (i të gjitha lëndëve të përdorura, përfshirë Lëndët e para dhe ato ndërmjetme deri në hollimin përfundimtar që përfshihet në PMV-të homeopatike përfundimtare), shoqërohet me të dhëna shtesë mbi Lëndët e para homeopatike.

Kërkesat e përgjithshme të cilësisë zbatohen për të gjitha Lëndët e para dhe të papërpunuara si edhe për të gjitha hapat e ndërmjetme të procesit të prodhimit deri në hollimin përfundimtar që përfshihet në produktin përfundimtar homeopatik. Në rastin kur është i pranishëm një përbërës toksik, ky i fundit kontrollohet në hollimin Përfundimtar, nëse është e mundur. Nëse kjo nuk mund të kryhet për arsye të hollimit shumë të madh, përbërësi toksik kontrollohet në një fazë më të hershme. çdo hap i procesit të prodhimit përshkruhet me hollësi, nga lëndët e para deri në hollimin përfundimtar që përfshihet në produktin përfundimtar.

Nëse nevojiten hollime, këto kryhen në përputhje me metodat e prodhimit të produkteve homeopatike të përcaktuara në monografitë përkatëse të *Farmakopesë Evropiane*, ose në

mungesë të tyre në farmakopenë kombëtare ose në një farmakope zyrtare të një vendi anëtar të BE.

c) TESTET E KONTROLLIT TË PMV-ve PËRFUNDIMTARE

Kërkesat e përgjithshme të Cilësisë zbatohen për PMV-të homeopatike përfundimtare. Çdo përjashtim nga kjo kërkesë argumentohet mjaftueshëm nga kërkuuesi.

Duhet të kryhet identifikimi dhe analizimi i të gjithë përbërësve me rëndësi toksikologjike. Nëse argumentohet pamundësia për të kryer identifikimin ose analizimin e të gjithë përbërësve me rëndësi toksikologjike, p.sh. për shkak të hollimit të tyre në PMV-të përfundimtare, cilësia tregohet përmes validimit të plotë të procesit të prodhimit dhe hollimit.

d) TESTET E QËNDRUESHMËRISË

Testet e qëndrueshmërisë synojnë të tregojnë qëndrueshmërinë e produktit përfundimtar. Të dhënat e qëndrueshmërisë për lëndët e para homeopatike përgjithësisht merren për bazë për hollimet e marra prej tyre. Nëse për lëndën aktive është i pamundur të kryhet identifikimi ose analizimi për arsye të shkallës së hollimit, mund të merren në konsideratë të dhënat e qëndrueshmërisë të formës farmaceutike.

PJESA 3

Dispozitat e pjesës 3 zbatohen, regjistrimin e thjeshtuar të PMV-ve homeopatike të përmendura në Nenin 19, pika 1 të kësaj rregulloreje me specifikat si vijon, pa cenuar dispozitat e urdhrit nr. 363, datë 3.1.2013, “Për miratimin e rregullores ‘Mbi procedurat për vendosjen e kufijve të mbetjeve të lëndëve aktive farmakologjike në ushqimet me origjinë shtazore’”, për lëndët e përfshirë lëndët e parahomeopatike, që përdoren në llojet e kafshëve prodhuese të ushqimeve.

Çdo informacion i munguar argumentohet, si p.sh. së përse edhe në mungesë të disa studimeve mund të pranohet niveli i pranueshëm e sigurisë, që është dhënë për produktin.

ANEKSI II

Njoftim i rastit të efektit të kundërt të produkteve mjekësore veterinarë

1. Emri dhe adresa e pacientit ose pronarit/kujdestarit të kafshës ku është vërejtur efekti i kundërt: _____ Telefon _____						
1. Rasti ka lidhje me: ☐ Shëndetin e kafshës. ☐ Shëndetin e njeriut. ☐ Mungesën e efektit të pritshëm ☐ Kohën e pezullimit. ☐ Ndikimin në mjedis. ☐ Tjetër (përshkruaj): _____						
2. Emri dhe adresa e personit që plotëson formularin/ njofton rastin: Emri – Mbiemri: _____ Adresa: _____					☐ Mjek veterinar ☐ Farmacist veterinar ☐ Tjetër: _____ Telefon/Celular: _____	
3. Të dhënat e kafshës/ve ose njerëzve ku është vërejtur efekti i kundërt ☐ Kafshë ☐ Njerëz (plotësohen vetëm të dhënat për moshën dhe seksin)						
Lloji i kafshës:	Raca:	Gjendja: ☐ Kastruar ☐ Barrsë	Seksi: ☐ Mashkull ☐ Femër	Mosha:	Pesha:	Diagnoza:
4. Produkti mjekësor veterinar i përdorur: <i>(Plotësohet një formular për çdo PMV që dyshohet që ka dhënë efekt të kundërt)</i>						
5. Emri i PMV të përdorur:		6. Forma farmaceutike dhe dozimi:		7. Numri i certifikatës së tregtimit:		8. Numri i partisë së PMV: (kur është i njohur)
9. Rruga e përdorimit:		10. Doza ditore:		11. Data e fillimit të përdorimit:		12. Data e përfundimit të përdorimit:
13. Personi që ka përdorur PMV (mjek veterinar, pronari i kafshës, tjetër): Emër Mbiemër _____ tel. _____						
14. Mendon se reaksioni ka ndodhur nga përdorimi i kësaj PMV?						☐ PO ☐ JO
15. A është njoftuar mbajtësi i certifikatës së tregtimit?						☐ PO ☐ JO
16. Data e fillimit të reaksionit të kundërt të dyshuar: ____ / ____ / ____		17. Koha e kaluar nga përdorimi i PMV deri në shfaqjen e reaksionit (e shprehur në minuta, orë ose ditë): _____		18.1 Numri i kafshëve të trajtuara: _____ 18.2 Numri i kafshëve që shfaqën reaksion: _____ 18.3 Numri i kafshëve të ngordhura: _____		19. Kohëzgjatja e reaksionit të kundërt (e shprehur në minuta, orë ose ditë): _____ _____
20. Përshkrimi i efektit të kundërt të dyshuar ose diagnostikuar: 						

21. Të dhëna të tjera të rëndësishme (bashkëngjiten dokumenta të tjerë që gjykohen të nevojshëm).

22. Reaksionet e kundërta të shfaqura në njerëz.

- ☐ Kontakti me kafshën e mjekuar ☐ Gëlltitje nga goja ☐ Ekspozim i lëkurës ☐ Kontakt me sytë
☐ Injektim aksidental në: ☐ gisht ☐ dorë ☐ artikulation ☐ tjetër _____
☐ Tjetër (i qëllimshëm)

Doza e ekspozimit:

Data: ____ / ____ / ____

Vendi: _____

Emri-mbiemri dhe nënshkrimi i personit që kryen njoftimin:

Të dhëna të tjera (numri i telefonit, nëse është i ndryshëm nga të dhënat e faqes së parë të formularit):

Aneksi III

RECETE VETERINARE		
Numri i Recetës	Përbëhet nga: Kodi i mjekut veterinar- viti-nr.rendor K-000-R000Tr-25-000	
Tipi i Recetës	E përsëritshme ose jo	
Vlefshmëria	6 muaj	
Data e lëshimit	29 tetor 2025	
Mjeku Veterinar	Dr. Emer Mbiemer	
Nr. Unik i UPMVSH	K-000-R000Tr	
Telefon: email	00355xxxxxxx Emer.mbiemer@aaaaaa.al	
Pronari/fermeri	NR. Kartës së identiteti/licenca	
Telefon: email	00355xxxxxxx Emer.mbiemër@aaaaaa.al	
Të dhënat e kafshës	Lloji	Gjedb/qen/shpendë
	Identifikimi	Nr.matrikullit/ve, emri, kapanoni
	Diagnoza	Mastitis acutis, otitis, pseudopestis

PMV	Paketimi	Sasia
medikament 50 mg/ml (Solucion i injektueshëm)	Flakon 100 ml	1 Flakon
Doza dhe përdorimi (të detyrueshme)	Injektiv intramuskular 10 ml (cc) një herë në ditë (çdo 24 orë).	
Kohëzgjatja	3 ditë	
Mënyra e dhënies	Intramuskulare	
Koha e pezullimit	Shkruhet : - "Nuk ka", për kafshët e që nuk prodhojnë ushqim, - Për kafshët që prodhojnë ushqim shkruhet 0 (zero) ditë, kur është e përcaktuar dhe kohët e sakta të pezullimit për produktet shtazore (qumësht, mish, vezë, mjaltë sipas rastit)	
Shenim: Ky kuadrat përsëritet në recetë për çdo PMV në përbërje të sajë. Receta Printohet në tre kopje për: mjekun veterinar, farmacinë dhe pronarin. Farmacisti, në kopjen e pronarit për recetat e përsëritshme, për çdo herë shkruan datën e furnizimit, firmën dhe vulën		

Mjeku veterinar
Emer Mbiemer
Firma dhe vula

Emërtimi i farmacisë	Nr. Licences (QKL)	Bashkia
Furnizimi parë (data)	Furnizimi dytë (data)	Furnizimi tretë (data)
Furnizimi katërt (data)	Furnizimi pestë (data)	Furnizimi gjashtë (data)

Aneksi IV

Modeli i Autorizimit për Importin e Substancave Aktive

AUTORIZIM

Nr. _____ Prot.

Tiranë, më _____, _____, _____

Nr. _____, datë _____, _____

për

Importin e Substancës Aktive

1. Autorizohet subjekti _____ me adresë _____ NIPT _____, licencë nr. _____ të importojë substancën aktive të përshkruar me poshtë për përdorim vetëm për prodhimin e Produkteve Mjekësorë veterinarë (PMV). Substancat aktive importohet me qëllim prodhimi të:

PMV të prodhuara nga ai pasi është pajisur me licence nr. _____.

PMV-të e prodhuara nga ai janë:

- i) _____, nr. regjistri _____;
- ii) _____, nr. regjistri _____;
- iii) _____, nr. regjistri _____;

2. Informacion mbi substancën aktive:

CAS code (Chemical Abstracts Service)	ATCVet Code (Anatomical Therapeutic Chemical)	Nomenklatura kimike IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry)

3. Emërtimi i Substancës aktive _____.

4. Substancat aktive importohen nga Shteti _____, nga subjekti eksportues _____, me nr. regjistrimi/licencë në shtetin eksportues _____, me nr. _____, dhe datë skadence _____.

5. Ky autorizim ka afat vlefshmërie 2 (dy) vjet nga data e lëshimit*.

21. ANEKSI V

Modeli i Autorizimit të Prodhimit për Produktet Mjekësore Veterinare



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
MINISTRIA E BUJQËSISË DHE ZHVILLIMIT RURAL

Komisioni i Verifikimit të Kushteve të Prodhimit

Nr. __ Prot.

Tiranë, më __, __, __

AUTORIZIM

Nr. ____, datë __, __, __

për

Prodhimi të Produkteve Mjekësore Veterinare

Baza ligjore	- Ligji nr. 10465, datë 29.9.2011, “Për shërbimin veterinar në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar. - Urdhri nr. 370, datë 29.7.2014, “Për miratimin e Rregullores “Mbi Produktet Mjekësore Veterinare, i ndryshuar. - Urdhri Nr. 780, datë 11.8.2025, “Për miratimin e Rregullores “Mbi parimet dhe udhëzimet e praktikave të mira të prodhimit të produkteve mjekësore veterinarë, si dhe procedurën e aplikimit dhe lëshimit të autorizimit të prodhimit të PMV-ve”.
--------------	---

Mbajtësi i autorizimit	
Data	
Data e hyrjes në fuqi	
Zëvendëson	(nëse është rinovim)
Adresa, NIPT, licenca dhe format e kontaktit:	
Shënime	
Produkti Mjekësor Veterinar	
Kodi ATCVet	Q- - - -
Bashkëlidhur ¹	- Certifikata e tregtimit të PMV_së - Raporti i Inspektimit të Praktikave të Mira të Prodhimit - Aneksi i veprimtarive të autorizuara

Shënim: Ky autorizim ka afat vlefshmërie 2 (dy) vjet nga data e lëshimit.*

¹ Ky autorizim ka vlefshmëri vetëm kur dokumentet e përshkruar në këtë pikë shoqërojnë dokumentin e autorizimit të prodhimit.

VEPRIMTARITË E PRODHIMIT TË AUTORIZUARA ²	
1.1	Produkte sterile
	1.1.1 <i>Përgatitur në mënyrë aseptike (veprimtaritë e përpunimit për format e mëposhtme të dozimit)</i> 1.1.1.1 Lëngje me vëllim të madh 1.1.1.2 Liofilizantë 1.1.1.3 Gjysmë të ngurtë 1.1.1.4 Lëngje me vëllim të vogël
	1.1.2 <i>Sterilizim i plotë (veprimtaritë e përpunimit për format e mëposhtme të dozimit)</i> 1.1.2.1 Lëngje me vëllim të madh 1.1.2.2 Gjysmë të ngurtë 1.1.2.3 Lëngje me vëllim të vogël 1.1.2.4 Të ngurta
1.2	Produkte jo-sterile
	1.2.1 <i>Produkte jo-sterile (veprimtaritë e përpunimit për format e mëposhtme të dozimit)</i> 1.2.1.1 Kapsulë, kapsulë e fortë 1.2.1.2 Kapsulë, kapsulë e butë 1.2.1.3 Matrica të ngopura 1.2.1.4 Lëngje për përdorim të jashtëm 1.2.1.5 Lëngje për përdorim të brendshëm 1.2.1.6 Preparate të presuara
	1.2.1.11 Gjysmë të ngurtë 1.2.1.12 Tableta 1.2.1.13 Premikse veterinare

Kryetari Komisioni

(firma)(vula)

² Shënohen vetëm një ose disa nga veprimtaritë e përshkruara në këtë tabelë.

Shtohet aneksi VI

Përmbajtja e dosjes së Substancës Aktive (ASMF)

Mbajtësi i autorizimit të importi të substancës aktive ka akses në të gjitha informacionet përkatëse në lidhje me prodhimin aktual të substancës aktive, dhe mban përgjegjësi të plotë për cilësinë e substancës aktive të përdorur në produktin mjekësor veterinar.

Përmbajtja e dosjes së substancave aktive që përdoren njëkohësisht për prodhimin e barnave humane dhe produkteve mjekësore veterinarë është e përcaktuar në tabelën 1, të këtij aneksi.

Përmbajtja e dosjes së substancave aktive që përdoren vetëm për prodhimin e produkteve mjekësore veterinarë produkteve mjekësore veterinarë është e përcaktuar në tabelën 2 të këtij aneksi.

Tabela 1

	Përmbajtja e dosjes së substancave aktive që përdoren njëkohësisht për prodhimin e barnave humane dhe produkteve mjekësore veterinarë;	Pjesë Aplikantit	Pjesë e Rezervuar
3.2.S.1	Informacion i përgjithshëm	x	
3.2.S.1.1	Nomenklatura	x	
3.2.S.1.2	Struktura	x	
3.2.S.1.3	Vetitë e përgjithshme	x	
3.2.S.2	Prodhim	x	X
3.2.S.2.1	Prodhuesi(it)	x	
3.2.S.2.2	Përshkrimi i Procesit të Prodhimit dhe Kontrollat e procesit të prodhimit	a)	b)
	Kontrolli i Materialeve		
3.2.S.2.4	Kontrolli i hapave kritikë dhe produkteve të ndërmjetme	c)	d)
3.2.S.2.5	Validimi dhe Vlerësimi i Procesit të prodhimit		X
3.2.S.2.6	Zhvillimi i Procesit të Prodhimit		X
3.2.S.3	Karakterizimi	x	
3.2.S.3.1	Përcaktimi i Strukturës dhe Karakteristikave të Tjera	x	
3.2.S.3.2	Papastërtitë	x	e)
3.2.S.4	Kontrolli i Substancës Aktive	x	
3.2.S.4.1	Specifikime të substancës aktive	x	
3.2.S.4.2	Procedurat analitike	x	
3.2.S.4.3	Validimi i procedurave analitike	x	
3.2.S.4.4	Analiza e lotit	x	
3.2.S.4.5	Arsyetimi i specifikimit	x	f)
3.2.S.5	Standardet referencë ose materialet	x	
3.2.S.6	Sistemi i mbylljes së kontenitorit	x	

3.2.S.7	Stabiliteti	X	
3.2.S.7.1	Përmbledhje dhe përfundime mbi stabilitetin e substancës aktive	X	
3.2.S.7.2	Protokolli i stabilitetit të substancës aktive dhe detyrimet për stabilitetin pas miratimit	X	
3.2.S.7.3	Të dhënat e stabilitetit	X	

Tabela 2

	Përmbajtja e dosjes për substancat aktive që përdoren vetëm për prodhimin e produkteve mjekësore veterinare	Pjesë Aplikantit	Pjesë e Rezervuar
2.C.1	Emri(at) dhe vendi(et) i prodhimit të Substancës Aktive	X	X
2.C.1.1	Specifikimet dhe testet rutinë	X	
2.C.1.2.1	Nomenklatura	X	
2.C.1.2.2	Përshkrimi	X	
2.C.1.2.3	Përmbledhje e shkurtër e rrugës së prodhimit (flow chart/diagram)	X	X
2.C.1.2.3	Përshkrim i detajuar i metodës së prodhimit		
2.C.1.2.4	Kontroll i cilësisë (QC) gjatë prodhimit	c)	d)
	Validimi i procesit dhe vlerësimi i të dhënave		X
2.C.1.2.5	Zhvillime të reja kimike	X	
	Dëshmi e strukturës	X	
	Izomerizëm i mundshëm	X	
	Karakteristikat fiziko-kimik	X	
	Validimi analitik	X	
2.C.1.2.6	Papastërtitë	X	e)
2.C.1.2.7	Analiza e lotit	X	
2.F.1	Stabiliteti	X	

a) Diagrama (flow chart) dhe përshkrimi i shkurtër konsiderohen të mjaftueshëm, nëse informacioni i detajuar paraqitet në Pjesën e Rezervuar. Megjithatë, të dhënat e plota të validimit mbi procesin e sterilizimit mund të kërkojnë në Pjesën e Aplikantit (në rastet kur nuk ka sterilizim të mëtijshëm të produktit përfundimtar).

b) Kërkohej informacion i detajuar.

c) Në rastet kur informacioni është gjithashtu i rëndësishëm për Mbajtësin e Çertifikatës së tregtimit.

- d) Kur informacioni lidhet me përshkrimin e detajuar të procesit të prodhimit dhe për aq sa ky informacion nuk është i rëndësishëm për Mbajtësin e Çertifikatës së tregimit.
- e) Nëse informacioni lidhet me përshkrimin e detajuar të procesit të prodhimit dhe mbajtësi i ASMF-së ka dhënë argumentim të mjaftueshëm së nuk ka nevojë të kontrollohen këto papastërti në substancën aktive përfundimtare.
- f) Kur informacioni lidhet me përshkrimin e detajuar të procesit të prodhimit, kontrollin e materialeve dhe validimin e procesit.

Shtohet Aneksi VII

Aneksi 7

FORMULAR APLIKIMI

**KËRKESË PËR APLIKIM PËR CERTIFIKATË TREGTIMI TË PRODUKTIT
MJEKËSOR VETERINAR**

Për informacion kontaktoni tel. _____ Email: info@bujqesia.gov.al www.bujqesia.gov.al	HAPËSIRË E REZERVUAR VETËM PËR INSTITUCIONIN Referenca: Data:
--	--

INFORMACIONE MBI APLIKANTIN PËR CERTIFIKATË TREGTIMI TË PMV

1.	Emri ose emërtimi			
2.	NIPT		Ngarko NIPT	
3.	Përfaqësuesi ligjor		Ngarko NID	
4.	Adresa			
6.	Telefon		Email	
6.	NR. Licencës (II.7.B.2)	LC-----	Ngarko Licencën	
7.	Personi kualifikuar	Emri dhe mbiemri		
	Profesioni i personit të kualifikuar		Ngarko diplomën e personit të kualifikuar	

INFORMACIONE PËR PRODUKTIN MJEKËSOR VETERINAR

1.	Kërkesë për autorizimin e tregtimit për PMV të prodhuara nga prodhuesi vendor			
1.1	Emri tregtar i PMV		Kodi ATCVet	
1.2	Substanca Aktive (at)		Përqëndrimi, sasia, Unitet	
1.3	Dosja	Ngarko dosjen		
1.4	Përmbledhja e karakteristikave të produktit	Ngarko përmbledhjen e karakteristikave të produktit		
1.4	Fletë udhëzuesi	Ngarko fletë udhëzuesin		
1.5	Etiketa	Ngarko etiketen		
1.6	Prodhuesi kur është i ndryshëm nga aplikanti	Ngarko kontratën me prodhuesin		
1.6.1	Kontratë bashkëpunimi midis prodhuesit vendor dhe mbajtësit të autorizimit të tregtimit	Ngarko kontratën e bashkëpunimit		
1.6.2	Çertifikatë analize e PMV	Ngarko çertifikatën e analizës së PMV		
1.7	Ne rastin kur kërkohet rinovin përveç dokumenteve të përshkruar në këtë pikë kërkohet dhe			
1.7.1	Çertifikatë analize e PMV	Ngarko çertifikatën e analizës		
1.7.2	Çertifikata e tregtimit e lëshuar nga Komisioni Shtetëror i PMV	Ngarko çertifikatën e tregtimit		
1.7.3	Raport i ekspertit për PMV që kërkohet rinovim	Ngarko raportin e ekspertit		
1.7.4	Vërtetim që PMV nuk ka ndryshuar	Ngarko vërtetimin		
2.	Kërkesë për autorizimin e tregtimit për PMV të importuara nga BE/EMA			
2.1	Emri tregtar i PMV		Kodi ATCVet	
2.2	Substanca Aktive (at)		Përqëndrimi, sasia, Unitet	
2.3	Dosja	Ngarko dosjen		

2.4	Përmbledhja e karakteristikave të produktit	Ngarko përmbledhjen e karakteristikave të produktit		
2.4	Fletë udhëzuesi	Ngarko fletë udhëzuesin		
2.5	Etiketa	Ngarko etiketen		
2.5.1	Çertifikatë analize e PMV	Ngarko çertifikatën e analizës së PMV		
2.6	Çertifikata e tregtimit është lëshuar nga			
2.6.1	EMA	Ngarko çertifikatën e tregtimit		
2.6.2	Shteti Anëtar i BE		Ngarko çertifikatën e tregtimit	
2.6.3	Shtetet anëtare të BE		Ngarko çertifikatën e tregtimit	
2.7	Çertifikate tregtimit përfundon me datë:		Pa afat	☐
2.7	Kontrata e bashkëpunimit me mbajtësin e çertifikatës së tregtimit të PMV në BE	Ngarko kontratën e bashkëpunimit		
2.7.1	Kontrata e bashkëpunimit përfundon më datë:		Pa afat	☐
2.8	Në rastin kur kërkohet rinovin përveç dokumenteve të përshkruar në këtë pikë kërkohet dhe			
1.8.1	Çertifikatë analize e PMV	Ngarko çertifikatën e analizës		
2.8.2	Çertifikata e tregtimit	Ngarko çertifikatën e tregtimit		
2.8.3	Raport i ekspertit për PMV që kërkohet rinovim	Ngarko raportin e ekspertit		
2.8.4	Vërtetim që PMV nuk ka ndryshuar	Ngarko vërtetimin		
3.	Kërkesa për njohje variacioni			
3.1	Përmbledhja e karakteristikave të produktit	Ngarko përmbledhjen e karakteristikave		
3.2	Fletë udhëzuesi	Ngarko fletë udhëzuesin		

3.3	Etiketa	Ngarko etiketen	
3.4	Çertifikata e tregtimit e lëshuar nga Komisioni Shtetëror i PMV ose BE/EMA	Ngarko certifikatën e tregtimit	
3.5	Vërtetim që variacioni i kërkuar nuk ndikon në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e PMV.	Ngarko dokumentin	
3.6	Dokumentin që përshkruan variacionin që kërkohet	Ngarko dokumentin	

7.2 Modeli i kërkesës për praktikat e prodhimit dhe autorizimin e prodhimit të PMV

FORMULAR PËR VERIFIKIMIN E PRAKTIKAVE TË PRODHIMIT DHE MARRJEN E AUTORIZIMIT TË PRODHIMIT TË PMV

Për informacion kontaktoni tel. _____ Email: info@bujqesia.gov.al www.bujqesia.gov.al	HAPËSIRË E REZERVUAR VETËM PËR INSTITUCIONIN Referenca: Data:
--	---

INFORMACIONE MBI APLIKANTIN

1.	Emri ose emërtimi			
2.	NIPT		Ngarko NIPT	
3.	Përfaqësuesi ligjor		Ngarko NID	
4.	Adresa			
6.	Telefon		Email	
6.	Nr. Licences (II.7.C.2)	LC-----	Ngarko Licencen	
7.	Personi kualifikuar	Emri dhe mbiemri		
	Profesioni i personit të kualifikuar		Ngarko diplomën e personit të kualifikuar	

PRAKTIKAT E MIRA TË PRODHIMIT			
Mbështetur në Urdhrin nr. 780, datë 11.8.2025 “Për miratimin e Rregullores “Mbi parimet dhe udhëzimet e praktikave të mira të prodhimit të produkteve mjekësore veterinare, si dhe procedurën e aplikimit dhe lëshimit të autorizimit të prodhimit të PMV-ve”. Kërkoj verifikimin e përmbushjes së standarteve dhe të udhëzimeve të praktikës së mirë të prodhimit të PMV.			

KËRKESA PËR MARRJEN E AUTORIZIMIT TË PRODHIMIT TË PMV			
1.	PMV që prodhohet		
2.	Forma farmaceutike		
3	Kopje e raport inspektimit të praktikave të mira të prodhimit	Ngarko kopje të raport inspektimit	

7.3 Modeli i kërkesës për marrjen e autorizimit të importit të substancës aktive
FORMULAR PËR MARRJEN E AUTORIZIMIT TË IMPORTIT TË SUBSTANCËS AKTIVE

Për informacion kontaktoni tel. _____ Email: info@bujqesia.gov.al www.bujqesia.gov.al	HAPËSIRË E REZERVUAR VETËM PËR INSTITUCIONIN Referenca: Data:
--	---

INFORMACIONE MBI APLIKANTIN

1.	Emri ose emërtimi			
2.	NIPT		Ngarko NIPT	
3.	Përfaqësuesi ligjor		Ngarko NID	
4.	Adresa			
6.	Telefon		Email	
6.	NR. Licences (II.7.B.2)	LC-----	Ngarko Licencen	
7.	Personi kualifikuar	Emri dhe mbiemri		

INFORMACION PËR SUBSTANCËN AKTIVE

	Kërkesa për autorizimin e importit të substancës aktive			
1.	Emri tregtar i Substancës aktive		Kodi C.A.S.	
2.	Çertifikatë tregtimi të PMV_ve që do prodhojë		Ngarko çertifikatën (at)	
3.	Dosja (Master File) Substancës aktive	Ngarko dosjen (Master file)		
4.	Çertifikatën e praktikave të mira të prodhimit të substancës aktive	Ngarko çertifikatën		
5.	Çertifikatë analize	Ngarko çertifikatën e analizës		
6.	Vendi prodhues			
	Vendi prodhues që ka marrëveshje me BE			
7.	Prodhuesi kur është i ndryshëm nga aplikanti	Ngarko kontratën me prodhuesin		

II. Ngarkohen për zbatimin e këtij urdhri, Drejtoria e Përgjithshme e Zhvillimit në Fushën e Sigurisë Ushqimore, Veterinarisë dhe Mbrojtjes së Bimëve, Autoriteti Kombëtar i Veterinarisë dhe Mbrojtjes së Bimëve, Autoriteti Kombëtar i Ushqimit dhe Instituti i Sigurisë Ushqimore dhe Veterinarisë.

Ky urdhër hyn në fuqi menjëherë pas botimit në Fletoren Zyrtare.

MINISTËR

Andis Salla