

32003L0063

L 159/46

IL-ĠURNAL UFFIĊJALI TA' L-UNJONI EWROPEA

27.6.2003

**DIRETTIVA TAL-KUMMISSJONI 2003/63/KE
tal-25 ta' Ġunju 2003**

li temenda d-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar il-kodiċi Komunitarja li tirrelata għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kkunsidrat it-Trattat li jstabilixxi l-Komunità Ewropea,

Wara li kkunsidrat id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi Komunitarja li tirrelata għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ⁽¹⁾, kif l-aħhar emendata bid-Direttiva 2002/98/KE ⁽²⁾, u b'mod partikolari l-Artikolu 120 tagħha,

Billi:

- (1) Kull prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem li għandu jittieqgħed fis-suq tal-Komunità Ewropea għandu jinghata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mogħtija minn awtorità kompetenti. Bl-iskop li tiġi ottenuta awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, *dossier* ta' applikazzjoni li tikkontjeni dettalji u dokumenti li jirrelataw għar-riżultati tat-testijiet u tal-provi mwettqa fuq dan il-prodott mediċinali għandhom jiġu sottomessi.
- (2) Il-htigiet xjentifiċi u tekniċi dettaljati ta' l-Anness I mad-Direttiva 2001/83/KE jeħtieġu li jiġu adattati sabiex jieħdu kont tal-progress xjentifiku u tekniku u b'mod partikolari ta' sett kbir ta' htigiet godda li jirriżultaw minn leġislazzjoni riċenti. Il-preżentazzjoni u l-kontenut tad-*dossier* ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jittejjbu sabiex jiġu ffaċilitati l-istima u l-użu aħjar ta' ċerti partijiet tad-*dossier* li huma komuni għal diversi prodotti mediċinali.
- (3) Fil-kwadru tal-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni (KIA) intlaħaq konsensus fl-2000 sabiex jiġu armonizzati format u terminoloġija għal Dokument Tekniku Komuni li permezz tiegħu organizzazzjoni u preżentazzjoni omoġenji ta' *dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali għall-bniedem jistgħu jintlaħqu. Htiġiet standardizzati għal *dossier* għall-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandhom għalhekk jiġu introdotti sabiex jiġi implimentat id-Dokument Tekniku Komuni mingħajr dewmien.
- (4) Il-htigiet standardizzati għal *dossier* għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (format armonizzat) għandhom ikunu applikabbli għal kwalunkwe tip ta' prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem, minkejja l-proċedura għall-ghoti

ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Xi prodotti mediċinali jipprezentaw, madankollu, dawk il-fatturi speċifiċi li l-htigiet kollha ma jistgħux jiġu sodisfatti. Sabiex jittiehed kont ta' dawn is-sitwazzjonijiet partikolari, preżentazzjoni simplifikata ta' *dossier* għandha tkun prevista.

- (5) Is-sigurtà ta' prodotti bijoloġiċi mediċinali tiddependi fuq kontroll rigoruż tal-materjali oriġinali tagħhom. Htiġiet għall-adattabilità ta' donaturi umani u l-kontroll ta' donazzjonijiet ta' materjali oriġinali għal prodotti mediċinali derivati mill-plażma huma stabbiliti bid-Direttiva 2002/98/KE li tistabilixxi *standards* ta' kwalità u sigurtà għall-ġbir, l-ittestjar, l-ipproċessar, il-ħażna u d-distribuzzjoni ta' demm uman u komponenti tad-demm u li temenda d-Direttiva 2001/83/KE. L-Artikolu 109 tad-Direttiva 2001/83/KE ġie emendat. Prodotti mediċinali derivati mill-plażma per se huma prodotti bijoloġiċi mediċinali, li l-fabbrikazzjoni tagħhom hija bbażata fuq it-trattar b'attenzjoni ta' plażma umana bħala materjal oriġinali. Sabiex jittiehed kont tal-fatt li l-istess materjal ta' plażma jintuża fil-biċċa l-kbira tal-każijiet għal diversi prodotti mediċinali u, bħala riżultat, li parti sostanzjali tad-*dossier* għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tista' tkun komuni għal numru kbir ta' *dossiers* ohra għal prodotti mediċinali derivati mill-plażma totalment differenti, huwa approprijat li tiġi stabbilita sistema ġdida mmirata lejn proċeduri ta' simplifikazzjoni kemm għall-approvazzjoni ta' u bidliet sussegwenti għal prodotti mediċinali derivati mill-plażma. Għal dan l-iskop il-kunċett ta' *master file* tal-plażma (PMF) għandu jiġi introdott, b'mod partikolari sabiex jiġi permess il-ġbir ta' esperjenza nazzjonali u permezz ta' kordinazzjoni mill-EMEA ta' valutazzjoni singola. PMF għandu jservi bħala dokument separat, li huwa separat mid-*dossier* għall-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq u li permezz tiegħu kontroll armonizzat ta' l-informazzjoni rilevanti li tirrigwarda materjal oriġinali wżat għall-fabbrikazzjoni ta' prodott mediċinali derivati mill-plażma jista' jintlaħaq. Is-sistema PMF għandha tikkonsisti fi stima ta' żewġ passi: l-ewwel, stima tal-PMF imwettqa fuq livell Komunitarju, li r-riżultat tagħha, jiġifieri ċertifikat ta' konformità mal-leġislazzjoni Komunitarja għal kull PMF, għandu jittiehed kont tiegħu minn kwalunkwe awtorità nazzjonali kompetenti, u tiġi pprevenuta kwalunkwe stima mill-ġdid sussegwenti; it-tieni, stima tal-prodott mediċinali lest derivat mill-plażma li jikkontjeni l-parti modifikata tal-PMF (iż-żewġ partijiet essenzjali tal-kontenut, l-oriġini tal-plażma u s-sigurtà ta' kwalità tal-plażma). Dan għandu jibqa' l-kompitu ta' l-awtorità

⁽¹⁾ ĠU L 311, tat-28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ ĠU L 33, tat-8.2.2003, p. 30.

- kompetenti li tat l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-prodott mediċinali derivat mill-plażma.
- (6) Fil-każ ta' tilqim għall-użu mill-bniedem, l-istess antiġenu jista' jkun komuni għal diversi prodotti mediċinali (tilqimiet), u kwalunkwe bidla għal dak l-antiġenu partikolari, ipso facto, tista' tkun ta' impatt, għalhekk, fuq diversi tilqimiet awtorizzati minn proċeduri differenti. Sabiex jiġu simplifikati l-proċeduri eżistenti għall-istima ta' dawn it-tilqimiet, kemm biex tinghata l-ewwel awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq kif ukoll għal bidliet sussegwenti għaliha dovuti għal modifiki għall-proċess ta' fabrikazzjoni u t-testing ta' antiġeni individwali involuti f'tilqimiet kombinati, sistema ġdida bbażata fuq il-kuncett ta' *master file* ta' antiġenu ta' tilqima, il-VAMF għandu jservi bħala parti singolari tad-*dossier* ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq li jipprovi l-informazzjoni rilevanti kollha ta' natura bijoloġika u kimika relatata għal antiġenu speċifiku wiehed, li jikkostitwixxi wahda mis-sustanzi attivi ta' tilqima wahda jew diversi kkombinati.
- (7) Is-sistema VAMF għandha tikkonsisti fi stima ta' żewġ passi: l-ewwel, stima tal-VAMF imwettqa fl-livell Komunitarju, li r-riżultat tagħha, jiġifieri ċertifikat ta' konformità mal-leġislazzjoni Komunitarja għal kull VAMF, għandu jiġi kkunsidrat minn kwalunkwe awtorità nazzjonali kompetenti, għall-prevenzjoni minn kwalunkwe stima mill-ġdid sussegwenti; it-tieni, stima tal-prodott mediċinali lest (tilqim ikkombinat) li jikkontjeni l-antiġenu modifikat li huwa l-kompitu ta' l-awtorità kompetenti li tat l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tat-tilqima kkombinata.
- (8) Prodotti erbali mediċinali jvarjaw sostanzjalment minn prodotti mediċinali konvenzjonali sa fejn huma intrinsikament assoċjati man-nozjoni partikolari ta' sustanzi erbali u preparati erbali. Huwa għalhekk approprijat li jiġu determinati htigiet speċifiċi fir-rigward ta' dawn il-prodotti fir-rigward tal-htigiet standardizzati għall-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.
- (9) It-trattament ta' varji disfunzjonijiet patoloġiċi ottenuti jew bħala riżultat ta' wirt genetiku jirrikjedi approċċi novelli bbażati fuq il-kuncett ta' l-iżvilupp ta' tekniċi ta' bioteknoloġija. Dawn ta' l-aħħar jinvolvu l-użu ta' prodotti mediċinali ta' terapija avanzata ibbażati fuq varji biomolekuli prodotti mit-trasferiment ta' ċeni (prodotti mediċinali ta' terapija tal-ċeni) u ċelloli manipolati jew
- ipproċessati (prodotti mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli) bħala sustanzi attivi.
- (10) Sa fejn jottjenu l-azzjoni essenzjali tagħhom permezz ta' mezzi metaboliki, fiżjoloġiċi u immunoloġiċi għar-restawr, il-korrezzjoni jew il-modifika ta' funzjonijiet fiżjoloġiċi fil-bniedem, dawn il-prodotti terapewtiċi novelli kumplessi li jirrapprezentaw kategorija ġdida ta' prodotti bioloġiċi mediċinali fis-sens ta' l-Artikolu 1 u 2 tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-prinċipji generali diġà applikabbli għal dawn il-prodotti għandhom jiġu speċifikati minn punt xjentifiku u tekniku u l-htigiet speċifiċi fir-rigward tal-htigiet standardizzati ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandhom jiġu determinati.
- (11) Id-Direttiva 2001/83/KE għandha tiġi emendata kif ġej.
- (12) Il-miżuri previsti f'din id-Direttiva huma skond l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti għal Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem,
- ADOTTAT din id-direttiva:
- Artikolu 1*
- Id-Direttiva 2001/83/KE hija emendata kif ġej:
- (a) fit-tieni paragrafu ta' l-Artikolu 22 il-kliem "Parti 4 (G)" huma sostitwiti b'dan li ġej:
- "Parti II, il-punt 6";
- (b) L-Anness I huwa sostitwit bit-test fl-Anness ma' din id-Direttiva.
- Artikolu 2*
- L-Istati Membri għandhom igibu fis-seħh il-ligijiet, ir-regolamenti, u d-disposizzjonijiet amministrattivi neċessarji sabiex jikkonformaw ma' din id-Direttiva sa mhux iktar tard mill-31 ta' Ottubru 2003. Għandhom minnufih jinfurmaw lill-Kummissjoni bihom.
- Meta l-Istati Membri jadottaw dawk id-disposizzjonijiet, għandhom jikkontjenu referenza għal din id-Direttiva jew ikollhom magħhom din ir-referenza fl-okkażjoni tal-pubblikazzjoni uffiċjali tagħhom. L-Istati Membri għandhom jid-determinaw kif għandha ssir din ir-referenza.
- Din id-Direttiva hija applikabbli mill-1 ta' Lulju 2003.

Artikolu 3

Din id-Direttiva ghandha tidhol fis-sehh fit-tielet jum wara dak tal-pubblikazzjoni taghha fil-*Ġurnal Uffiċjali ta' l-Unjoni Ewropea*.

Magħmula fi Brussel, fil-25 ta' Ġunju 2003.

Artikolu 4

Din id-Direttiva ghandha bhala d-destinatarji taghha lill-Istati Membri.

Għall-Kummissjoni

Erkki LIIKANEN

Membru tal-Kummissjoni

ANNEX

L-Anness I mad-Direttiva 2001/83/KE huwa sostitwit b'dan li ġejj:

"ANNEX I

**STANDARDS U PROTOKOLLI ANALITIĊI, FARMATOSSIKOLOĠIĊI U KLINIĊI FIR-RIGWARD
TAT-TESTING TA' PRODOTTI MEDIĊINALI**

TABELLA TAL-KONTENUT

Introduzzjoni u prinċipji ġenerali	259
Parti I: Htiġiet standardizzati ta' dossier għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq	260
1. Modulu 1: Informazzjoni amministrattiva	260
1.1. Tabella tal-kontenut	260
1.2. Formola ta' applikazzjoni	260
1.3. Ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi, l-ittikkettar u l-fuljett tal-pakkett tal-prodott.	261
1.3.1. Ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodott	261
1.3.2. L-Ittikettar u l-fuljett tal-pakkett	261
1.3.3. Mudelli u kampjuni.....	261
1.3.4. Ġabriet fil-qosor ta' karatteristiċi tal-prodotti diġà approvati fl-Istati Membri.	261
1.4. Informazzjoni dwar l-esperti	261
1.5. Htiġiet speċifiċi għat-tipi differenti ta' applikazzjonijiet	262
1.6. Stima ambjentali tar-riskju	262
2. Modulu 2: Ġabriet fil-qosor.....	262
2.1. Tabella ġenerali tal-kontenut	263
2.2. Introduzzjoni	263
2.3. Ġabra ġenerali fil-qosor tal-kwalità.....	263
2.4. Kompendju mhux kliniku	263
2.5. Kompendju kliniku	263
2.6. Ġabra fil-qosor mhux klinika	264
2.7. Ġabra fil-qosor klinika.....	264
3. Modulu 3: Informazzjoni kimika, farma' ewtika u bijoloġika għal prodotti mediċinali li jikkontjenu sustanzi attivi kimiċi u/jew bijoloġiċi	264
3.1. Format u presentazzjoni	264
3.2. Kontenut: prinċipji u htiġiet bażiċi	267
3.2.1. Sustanza(i) attiva(i)	268

3.2.1.1.	Informazzjoni ġenerali u informazzjoni li tirrelata għall-bidu u għal materjali mhux ipproċessati.....	268
3.2.1.2.	Il-proċess ta' fabrikazzjoni tas-sustanza(i) attivi	269
3.2.1.3.	Il-Karatterizzazzjoni tas-sustanza(i) attiva(i)	270
3.2.1.4.	Il-Kontroll ta' sustanza(i) attiva(i)	270
3.2.1.5.	<i>Standards</i> jew materjali ta' referenza	270
3.2.1.6.	Il-kontenitur u s-sistema ta' eghluq tas-sustanza attiva	270
3.2.1.7.	L-Istabilità tas-sustanza(i) attiva(i)	270
3.2.2.	Il-Prodott mediċinali lest	270
3.2.2.1.	Deskrizzjoni u komposizzjoni tal-prodott mediċinali lest	270
3.2.2.2.	Żvilupp farmaċewtiku	271
3.2.2.3.	Il-Proċess ta' fabrikazzjoni tal-prodott mediċinali lest.....	272
3.2.2.4.	Il-Kontroll ta' eċċipjenti	273
3.2.2.5.	Il-Kontroll tal-prodott mediċinali lest.....	273
3.2.2.6.	<i>Standards</i> jew materjali ta' referenza	274
3.2.2.7.	Il-Kontenitur jew l-eghluq tal-prodott mediċinali lest	274
3.2.2.8.	L-Istabilità tal-prodott mediċinali lest.....	274
4.	Modulu 4: Rapporti mhux kliniċi	274
4.1.	Format u Presentazzjoni	274
4.2.	Kontenut: prinċipji u htigiet bażiċi	275
4.2.1.	Farmakoloġija	276
4.2.2.	Farmakokinetika	276
4.2.3.	Tossikoloġija.....	277
5.	Modulu 5: Rapporti ta' studju kliniku	278
5.1.	Format u Presentazzjoni	278
5.2.	Kontenut: prinċipji u htigiet bażiċi	279
5.2.1.	Rapporti ta' studji bijofarmaċewtiċi	281
5.2.2.	Rapporti ta' studji pertinenti għal farmakokinetika bl-użu ta' bio-materjali umani.....	282
5.2.3.	Rapporti ta' studji umani farmakokinetiċi	282
5.2.4.	Rapporti ta' studji umani farmakodinamiċi	282
5.2.5.	Rapporti ta' studji ta' effiċjenza u sigurtà	283
5.2.5.1.	Rapporti ta' Studju ta' Studji Kliniċi Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Mitluba.....	283
5.2.5.2.	Rapporti ta' studju ta' studji kliniċi mhux kontrollati ta' analiżi ta' <i>data</i> minn iktar minn studju wiehed u rapporti oħra kliniċi ta' studju	283
5.2.6.	Rapporti ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq	283
5.2.7.	Formoli ta' rapporti tal-kazijiet u elenki individwali ta' patentanti	283

Parti II: <i>Dossiers</i> u <i>htigiet</i> speċifiċi ta' awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq.....	284
1. Użu mediċinali stabbilit sewwa	284
2. Prodotti mediċinali essenzjalment simili	285
3. <i>Data</i> addizzjonali meħtieġa f'sitwazzjonijiet speċifiċi	285
4. Prodotti mediċinali bijoloġiċi simili	285
5. Prodotti mediċinali b'kombinazzjoni fissa	286
6. Dokumentazzjoni għal applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali	286
7. Applikazzjonijiet imħallta għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq	286
Parti III: Prodotti mediċinali partikolari	287
1. Prodotti mediċinali bijoloġiċi	287
1.1. Prodott mediċinali derivat mill-plażma	287
1.2. Tilqim.	289
2. Radju farmaċewtiċi u prekursori.....	290
2.1. Radju farmaċewtiċi	290
2.2. Prekursuri ta' radjufarmaċewtiċi għal skopijiet ta' ttikkettar bir-radju	291
3. Prodotti mediċinali omeopatiċi	292
4. Prodotti mediċinali erbali	293
5. Prodotti mediċinali orfani	294
Parti IV: Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata	295
1. Prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni (umani u eteroġeniċi)	295
1.1. Diversità ta' prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni	295
1.2. Htigiet speċifiċi li jirrigwardaw il-modulu 3	296
2. Prodotti mediċinali ta' terapija somatika taċ-ċelloli (umani u eteroġeniċi)	297
3. Htigiet speċifiċi għal prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni u għal terapija somatika taċ-ċelloli (umani u eteroġeniċi) li jirrigwardaw il-Moduli 4 u 5	299
3.1. Modulu 4	299
3.2. Modulu 5	299
3.2.1. Studji ta' farmakoloġija umana u ta' effiċjenza	300
3.2.2. Sigurtà	300
4. Dikjarazzjoni speċifika dwar Prodotti Mediċinali ta' Xenotrapjant	301

Introduzzjoni u prinċipji ġenerali

- (1) Id-dettalji u d-dokumenti li jakkumpanjaw applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq skond l-Artikoli 8 u 10 (1) għandhom jiġu pprezentati skond il-htigiet stabbiliti f'dan l-Anness u għandhom isegwu l-gwida ppubblikata mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, Volum 2 B, Modifika lil applikanti, Prodotti Mediċinali għall-użu mill-Bniedem, Prezentazzjoni u kontenut tad-*dossier*, Dokument Tekniku Komuni (DTK).
- (2) Id-dettalji u d-dokumenti għandhom jiġu pprezentati bhala hames moduli: Modulu 1 2 jipprovdi *data* speċifika amministrattiva tal-Komunità Ewropea; Modulu 2 jipprovdi sommarji ta' kwalità, mhux kliniċi u kliniċi, Modulu 3 jipprovdi informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika, Modulu 4 jipprovdi rapporti mhux kliniċi u Modulu 5 jipprovdi rapporti kliniċi ta' studju. Din il-prezentazzjoni timplimenta format komuni għar-reġjuni kollha ICH⁽¹⁾ (Komunità Ewropea, l-Istati Uniti ta' l-Amerka, il-Ġappun). Dawn il-hames Moduli għandhom jiġu pprezentati strettament skond il-format, il-kontenut u s-sistema ta' enumerazzjoni delineata fid-dettalji fil-Volum 2B tan-Notifika lil Applikanti msemmija fuq.
- (3) Il-prezentazzjoni DTK tal-Komunità Ewropea hija applikabbli għat-tipi kollha ta' applikazzjonijiet għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq irrispettivament mill-proċedura li għandha tiġi applikata (jiġifieri rikonoxximent centralizzat, reċiproku jew nazzjonali) u minn jekk humiex ibbażati fuq applikazzjoni kompleta jew imqassra. Hija wkoll applikabbli għat-tipi kollha ta' prodotti inkluzi entitajiet kimiċi godda (EKĠ), radjufarmaċewtiċi, derivativi tal-plażma, tilqim, prodotti mediċinali erbali, eċċ.
- (4) Meta jiġi assemblat *dossier* għal applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, applikanti għandhom ukoll jiehdu kont tal-linji gwida xjentifiċi li jirrelataw għall-kwalità, is-sigurtà u l-effiċjenza ta' prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem kif adotati mill-Kumitat għal Prodotti Mediċinali ta' Proprjetà (CPMP) u ppubblikati mill-Kummissjoni fil-volumi differenti tar-Regoli li jirregolaw il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea.
- (5) Fir-rigward tal-parti ta' kwalità (kimika, farmaċewtika u bijoloġika) tad-*dossier*, il-monografi kollha inkluzi monografi ġenerali u kapitoli ġenerali tal-Farmakopeja Ewropea huma applikabbli.
- (6) Il-proċess ta' fabbrikazzjoni għandu jikkonforma mal-htigiet tad-Direttiva tal-Kummissjoni 91/356/KEE li jstabilixxu l-prinċipji u l-linji gwida ta' Prattika Tajba ta' Fabbrikazzjoni (GMP) għal prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem⁽²⁾ u mal-prinċipji u l-linji gwida dwar GMP, ippubblikati mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, Volum 4.
- (7) L-informazzjoni kollha, li hija rilevanti għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali kkonċernat, għandha tiġi inkluzi fl-applikazzjoni, kemm jekk favorevoli kemm jekk mhux favorevoli għallprodott. B'mod partikolari, id-dettalji kollha rilevanti għandhom jingħataw dwar kwalunkwe test jew prova klinika farmakotossikoloġika inkomplet jew abbandunat li jirrelata għall-prodott mediċinali u/jew provi kompletati li jikkonċernaw indikazzjonijiet terapewtiċi mhux koperti mill-applikazzjoni.
- (8) Il-provi kliniċi kollha, mmexxija fil-Komunità Ewropea, għandhom jikkonformaw mal-htigiet tad-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, tar-regolamenti u tad-disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prattika klinika tajba fit-tmexxija ta' provi kliniċi dwar prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem⁽³⁾. Għandu jittiehed kont tagħhom tul l-istima ta' applikazzjoni, provi kliniċi mwettqa barra l-Komunità Ewropea, li jirrelataw għal prodotti mediċinali intiżi sabiex jintużaw fil-Komunità Ewropea, għandhom jiġu ddiżinjati, implimentati u rrapportati dwar liema prattika klinika tajba u prinċipji etiċi huma kkonċernati, abbażi ta' prinċipji, li huma ekwivalenti għad-disposizzjonijiet tad-Direttiva 2001/20/KE. Għandhom jitwettqu skond il-prinċipji etiċi li huma riflessi, per eżempju, fid-Dikjarazzjoni ta' Helsinki.

- (9) Studji mhux kliniċi (farmakotossikoloġiċi) għandhom jitwettqu in konformità mad-disposizzjonijiet relatati għal Prattika Laboratorja Tajba stabbiliti fid-Direttivi tal-Kunsill 87/18/KEE dwar l-armonizzazzjoni ta' regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi li jirrelataw għall-applikazzjoni tal-prinċipji ta' prattika laboratorja tajba u l-verifika ta' l-applikazzjoni ta' għal testijiet f'sustanzi kimiċi (*) u 88/320/KEE dwar l-ispezizzjoni u l-verifika ta' prattika laboratorja tajba (GLP) (5).
- (10) L-Istati Membri għandhom jassiguraw ukoll li t-testijiet kollha fuq l-annimali jitmexxew skond id-Direttiva tal-Kunsill 86/609/KEE ta' l-24 ta' Novembru 1986 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, ir-regolamenti u d-disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li jirrigwardaw il-protezzjoni ta' annimali għal skopijiet sperimentali u oħrajn xjentifiċi.
- (11) Sabiex isir monitoraġġ ta' l-istima tal-benefiċċju/riskju, kwalunkwe informazzjoni għida li mhijiex fl-applikazzjoni oriġinali u l-informazzjoni kollha dwar farmakovigilanza għandha tiġi sottomessa lill-awtorità kompetenti. Wara li tkun ingħatat awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, kwalunkwe bidla lid-data fid-dossier għandha tiġi sottomessa lill-awtoritajiet kompetenti skond il-htigiet tar-Regolamenti tal-Kummissjoni (KE) Nru 1084/2003 (6) u (KE) Nru 1085/2003 (7) tal-Kummissjoni jew, jekk rilevanti, skond id-disposizzjonijiet nazzjonali, kif ukoll il-htigiet fil-Volum 9 tal-pubblikazzjoni tal-Kummissjoni Ir-regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea

L-Anness huwa maqsum f'erba' partijiet differenti:

- Parti I tiddekrivi l-format ta' l-applikazzjoni, il-gabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodott, l-ittikkettar, il-fuljett u l-htiegiet ta' preżentazzjoni għal applikazzjonijiet *standard* (Moduli 1 sa 5).
- Part II tipprovdi deroga għal 'Applikazzjonijiet speċifiċi', jiġifieri użu mediċinali stabbilit tajjeb, prodotti essenzjalment simili, kombinazzjonijiet fissi, prodotti bioloġiċi simili, ċirkostanzi eċċezzjonali u applikazzjonijiet imħallta (parti biblijografici u parti studji proprji).
- Part III titrat 'Htigiet Partikolari ta' Applikazzjoni' għal prodotti *bioloġiċi* mediċinali (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radji-farmaċewtiċi, prodotti mediċinali omeopatiċi, prodotti erbali mediċinali u prodotti orfani mediċinali.
- Part IV titrat 'Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata' u tikkonċerna htigiet speċifiċi għal prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni (bl-użu tas-sistema umana awtologa jew allogenerika, jew is-sistema eteroloġika) u prodotti mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli kemm ta' oriġini mill-bniedem jew oriġini mill-annimali u prodotti mediċinali eteroloġiċi ta' trapjant.

PARTI I

HTIGIET STANDARDIZZATI TA' DOSSIER GĦAL AWTORIZZAZZJONI TA' TQEGHID FIS-SUQ

1. MODULU 1: INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA

1.1. Tabella tal-kontenut

Tabella komprensiva tal-kontenut tal-Moduli 1 sa 5 tad-dossier sottomess għal applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandha tiġi ppreżentata.

1.2. Formola ta' applikazzjoni

Il-prodott mediċinali, li huwa s-sugġett ta' l-applikazzjoni, għandu jiġi identifikat bl-isem u bl-isem tas-sustanza(i) attiva(i), flimkien mal-forma farmaċewtika, il-mod ta' kif jingħata, is-sahha u l-preżentazzjoni finali, inkluż l-ippakkjar.

L-isem u l-indirizz ta' l-applikant għandhom jinghataw, flimkien ma' l-isem u l-indirizz tal-fabbrikanti u tas-siti involuti fl-istadji differenti tal-fabbrikazzjoni (inkluż il-fabbrikant tal-prodott lest u l-fabbrikant(i) tas-sustanza(i) attiva, u meta rilevanti l-isem u l-indirizz ta' l-importatur.

L-applikant għandu jidentifika t-tip ta' applikazzjoni u jindika liema kampjuni, jekk hemm, huma wkoll ipprovduti.

L-Annessi mad-*data* amministrattiva għandhom ikunu kopji ta' l-awtorizzazzjoni ta' fabrikazzjoni kif definit fl-Artikolu 40, flimkien ma' lista ta' pajjiżi li fihom l-awtorizzazzjoni inghataw, kopji tal-gabriet kollha fil-qosor ta' karatteristiċi ta' prodotti skond l-Artikolu 11 kif approvati mill-Istati Membri u lista ta' pajjiżi li fihom giet sottomessa applikazzjoni.

Kif spjegat fil-formola ta' applikazzjoni, l-applikanti għandhom jipprovdut, *inter alia*, dettallji tas-sugġett tal-prodott mediċinali ta' l-applikazzjoni, tal-bażi ġuridika ta' l-applikazzjoni, tat-titolari u tal-fabbrikant(i) propost(i) għall-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq, ta' informazzjoni dwar l-istatus ta' prodott mediċinali orfanu, tal-parir xjentifiku utal-programm pedjatriku ta' żvilupp.

1.3. Ġabra fil-qosor ta' karatteristiċi ta' prodotti, l-ittikkettar u l-fuljett ta' l-ippakkjar

1.3.1. Ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodott

L-Aplikant għandu jipproponi ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodott, skond l-Artikolu 11.

1.3.2. L-Ittikettar u l-fuljett tal-pakkett

Test propost ta' ttikkettar għal ippakkjar immedjat u fuq barra kif ukoll għall-fuljett tal-pakkett għandu jiġi pprovdut. Dan għandu jkun skond il-partiti mandatorji kollha elenkati fit-Titolu V dwar l-ittikkettar ta' prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem (L-Artikolu 63) u fuq il-fuljett tal-pakkett (L-Artikolu 59).

1.3.3. Mudelli u kampjuni

L-Aplikant għandu jipprovdut kampjun u/jew mudelli ta' l-ippakkjar immedjat u fuq barram tat-tikketti u tal-fuljetti mal-pakkett għall-prodott mediċinali kkonċernat.

1.3.4. Gabriet fil-qosor ta' karatteristiċi tal-prodott diġà approvati fl-Istati Membri

L-Annessi mad-*data* amministrattiva tal-formola ta' applikazzjoni għandhom ikunu kopji tal-gabriet fil-qosor kollha ta' karatteristiċi tal-prodott skond l-Artikoli 11 u 21 kif approvati mill-Istati Membri, meta applikabbli u lista ta' pajjiżi fejn l-applikazzjoni giet sottomessa.

1.4. Informazzjoni dwar l-esperti

Skond l-Artikolu 12(2) esperti għandhom jipprovdut rapporti dettaljati ta' l-osservazzjonijiet tagħhom dwar id-dokumenti u d-dettallji li jikkostitwixxu d-*dossier* għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq u b'mod partikolari dwar il-Moduli 3, 4 u 5 (dokumentazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika, dokumentazzjoni mhux klinika u dokumentazzjoni klinika, rispettivament). L-esperti huma meħtieġa jindirizzaw il-punti kritiċi relatati mal-kwalità tal-prodott mediċinali u ta' l-investigazzjonijiet imwettqa fuq annimali u bnedmin johorġu d-*data* kollha rilevanti għal valutazzjoni.

Dawn il-htigiet għandhom jiġu sodisfatti billi tiġi pprovduta ġabra in ġenerali ta' kwalità, ideja mhux klinika (*data* minn studji mwettqa fuq annimali) u ideja klinika li għandha tinstab fil-Modulu 2 tad-*dossier* ta' applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq. Dikjarazzjoni ffirmata mill-esperti flimkien ma' informazzjoni fil-qosor dwar l-isfond edukattiv tagħhom, taħriġ u esperjenza ta' xogħol għandhom jiġu pprezentati fil-Modulu 1. L-esperti għandu jkollhom kwalifiki adattati tekniċi jew professjonali. Ir-relazzjoni professjonali ta' l-espert lejn l-applikant għandha tiġi dikjarata.

1.5. Htiġiet speċifiċi għal tipi differenti ta' applikazzjonijiet

Htiġiet speċifiċi għal tipi differenti ta' applikazzjonijiet huma indirizzati fil-Parti II ta' l-Anness preżenti.

1.6. Stima ambjentali tar-riskju

Meta applikabbli, applikazzjonijiet għal awtorizzazzjonijiet ta' tqegħid fis-suq għandhom jinkludu idea ġenerali ta' stima tar-riskju li jivvalutaw riskji possibbli għall-ambjent dovuti għall-użu u/jew ir-rimi tal-prodott mediċinali u jagħmlu proposti għal disposizzjonijiet approprijati ta' ttikkettar. Riskju ambjentali konness mar-rilaxx ta' prodotti mediċinali li jikkontjenu jew jikkonsistu f'GMO (Organizmi Ġenetikament Modifikati) fis-sens ta' l-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/18/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Marzu 2001 dwar ir-rilaxx deliberat fl-ambjent ta' organizmi modifikati u li jhassar id-Direttiva tal-Kunsill 90/220/KEE ⁽⁶⁾ għandhom jiġu indirizzati.

Informazzjoni li tappartjeni għar-riskju ambjentali għandha tidher bhala appendiċi mal-Modulu 1.

L-Infurmazzjoni għandha tiġi pprezentata skond id-diposizzjonijiet tad-Direttiva 2001/18/KE, b'kont meħud ta' kwalunkwe dokumenti ta' gwida ppubblikati mill-Kummissjoni in konnessjoni ma' l-implimentazzjoni tad-Direttiva msemmija.

L-infurmazzjoni għandha tikkonsisti f':

- introduzzjoni;
- kopja ta' kwalunkwe kunsens jew kunsensi bil-miktub għar-rilaxx deliberat fl-ambjent tal-GMO(s) għal skopijiet ta' riċerka u żvilupp skond il-parti B tad-Direttiva 2001/18/KE;
- l-infurmazzjoni mitluba fl-Annessi I sa IV tad-Direttiva 2001/18/KE, inkluż l-intraċċar u metodi ta' identifikazzjoni kif ukoll kodiċi uniku tal-GMO, kif ukol kwalunkwe informazzjoni addizzjonali dwar il-GMO jew il-prodott ta' rilevanza għall-valutazzjoni tar-riskju ambjentali;
- rapport ta' stima ambjentali tar-riskju (ERA) ippreparat abbażi ta' l-infurmazzjoni speċifikata fl-Annessi III u IV tad-Direttiva 2001/18/KE u skond l-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE;
- b'kont meħud ta' l-infurmazzjoni ta' hawn fuq u l-ERA, konkluzjoni li tipproponi strateġija ta' ġestjoni approprijata tar-riskju li tinkludi, kif rilevanti għall-GMO u għall-prodott in kwistjoni, pjan ta' monitoraġġ post tqegħid fis-suq u l-identifikazzjoni ta' kwalunkwe dettallji speċjali li jeħtieġ li jidhru fis-Sommarju ta' Karatteristiċi tal-Prodott, fl-ittikkettar u fil-fuljett mal-pakkett;
- miżuri approprijati sabiex jiġi infurmat il-pubbliku.

Firma datata ta' l-awtur, informazzjoni dwar l-edukazzjoni, it-taħriġ u l-esperjenza edukazzjonali, u dikjarazzjoni tar-relazzjoni ta' l-awtur ma' l-applikant, għandha tiġi inkluża.

2. MODULU 2: ĠABRIET FIL-QOSOR

Dan il-Modulu jimmira li jiġbor fil-qosor id-*data* kimika, farmaċewtika u bijoloġika, id-*data* mhux klinika u d-*data* klinika pprezentata fil-Moduli 3, 4 u 5 tad-*dossier* għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, u li tipprovi r-raporti u l-ideat ġenerali deskritti fl-Artikolu 12 ta' din id-Direttiva.

Punti kritiċi għandhom jiġi ndirizzati u analizzati. Ġabriet fil-qosor fattwali li inkludu formats tabulari għandhom jiġu pprovduti. Dawk ir-rapporti għandhom jipprovdu referenzi inkroċjati għal *formats* tabulari jew għall-infurmazzjoni kontenuta fid-dokumentazzjoni prinċipali pprezentata fil-modulu 3 (dokumentazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika), Modulu 4 (dokumentazzjoni mhux klinika) u Modulu 5 (dokumentazzjoni klinika).

Informazzjoni kontenuta fil-Modulu 2 għandha tiġi ppreżentata skond il-format, il-kontenut u s-sistema ta' enumerazzjoni delineata fil-Volum 2 tan-Notifika lil Applikanti. L-ideat generali u l-gabriet fil-qosor għandhom jikkonformaw mal-prinċipji bażiċi u mal-htigiet kif stabbiliti hawnhekk:

2.1. **Tabella ġenerali tal-kontenut**

Modulu 2 għandu jikkontjeni tabella ta' kontenut għad-dokumentazzjoni xjentifika sottomessa fil-Moduli 2 sa 5.

2.2. **Introduzzjoni**

Informazzjoni dwar il-klassi farmakoloġika, il-mezz ta' azzjoni u l-użu kliniku propost tal-prodott mediċinali li għali hija mitluba awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jiġi fornit.

2.3. **Ġabra fil-qosor ta' kwalità**

Reviżjoni ta' l-informazzjoni relatata mad-*data* kimika, farmaċewtika u bijoloġika għandha tiġi pprovduta f'gabra fil-qosor ta' kwalità.

Parametri kritiċi prinċipali u kwistjonijiet relatati ma' aspetti ta' kwalità għandhom jiġu emfasizzati kif ukoll ġustifikazzjoni f'kazijiet meta linji gwida rilevanti mhumiex segwiti. Dan id-dokument għandu jsegwi l-iskop u l-idea tad-*data* dettaljata korrispondenti ppreżentata fil-Modulu 3.

2.4. **Idea ġenerali mhux klinika**

Stima integrata u kritika tal-valutazzjoni mhux klinika tal-prodott mediċinali f'animali/in vitro għandha tkun meħtieġa. Għandhom jiġu inklużi diskussjoni u ġustifikazzjoni ta' l-istrategija ta' testing u ta' devjazzjoni mil-linji gwida rilevanti.

Hliet għal prodotti bijoloġiċi mediċinali, stima ta' l-imuritajiet u ta' prodotti ta' degradazzjoni għandha tiġi inkluża flimkien ma' l-effetti tossikoloġiċi u farmakoloġiċi potenzjali tagħhom. L-impplikazzjonijiet ta' kwalunkwe differenzi fil-kiralità, fil-forma kimika, u fil-profil ta' impurità bejn il-kompost użat fl-istudji mhux kliniċi u l-prodott li għandu jitqiegħed fis-suq għandhom jiġu diskussi.

Għal prodotti bijoloġiċi mediċinali, il-paragunabilità ta' materjal użat fi studji mhux kliniċi, studji kliniċi, u l-prodott mediċinali għat-tqegħid fis-suq għandha tiġi stmata.

Kwalunkwe eċċipjent novell għandu jkun is-suġġett ta' stima speċifika ta' sigurtà.

Il-karatteristiċi tal-prodott mediċinali, kif muri mill-istudji mhux kliniċi għandhom jiġu definiti u l-impplikazzjonijiet tas-sejbiet għas-sigurtà tal-prodott mediċinali għall-użu kliniku maħsub fil-bniedem għandhom jiġu diskussi.

2.5. **Idea ġenerali klinika**

L-idea ġenerali klinika hija maħsuba sabiex tipprovi analiżi kritika tad-*data* klinika inkluża fil-gabra fil-qosor klinika u fil-Modulu 5. L-approċċ lejn l-iżvilupp kliniku tal-prodott mediċinali, inkluż diżinn ta' studju kritiku, deċiżjonijiet relatati ma' u prestazzjoni ta' l-istudji għandhom jiġu pprovduti.

Idea ġenerali fil-qosor tar-riżultati kliniċi, inklużi limitazzjonijiet importanti kif ukoll valutazzjoni ta' benefiċċji u riskji bbażati fuq il-konkluzjonijiet ta' l-istudji kliniċi għandhom jiġu pprovduti. Interpretazzjoni tal-mod li bih l-effikaċja u r-riżultati ta' sigurtà jappoġġaw id-doża proposta u l-indikazzjonijiet mira u valutazzjoni ta' kif il-gabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodott u approċċi oħra jottimizzaw il-benefiċċji u jamministraw ir-riskji meħtieġa.

Kwistjonijiet ta' effikaċja jew sigurtà li wiehed jiltaqa' magħhom fl-iżvilupp u kwistjonijiet mhux riżoluti għandhom jiġu spjegati.

2.6. Ġabra fil-qosor mhux klinika

Ir-riżultati ta' studji ta' farmakoloġija, farmako kinetika u tossikoloġiċi mwettqa f'animali/in vitro għandhom jiġu pprovduti bħala ġabriet fil-qosor bil-miktub fattwali u tabulati li għandhom jiġu pprezentati fl-ordni li ġejja:

- Introduzzjoni
- Ġabra fil-qosor bil-miktub dwar il-Farmakoloġija
- Ġabra fil-qosor Tabukata dwar il-Farmakoloġija
- Ġabra fil-qosor bil-miktub dwar il-Farmako-Kinetika
- Ġabra fil-qosor Tabulata dwar il-Farmako-kinetika
- Ġabra fil-qosor bil-Miktub dwar it-Tossikoloġija
- Ġabra fil-qosor Tabulata dwar it-Tossikoloġija

2.7. Ġabra fil-qosor klinika

Ġabra fil-qosor dettaljata, fattwali ta' l-informazzjoni klinika dwar il-prodott mediċinali inkluż fil-Modulu 5 għandha tiġi pprovduta. Dan għandu jinkludi r-riżultati ta' l-istudji kollha bio-farmaċewtiċi, ta' l-istudji kliniċi farmakoloġiċi, u ta' effikaċja klinika u studji ta' sigurtà. Sinopsi ta' l-istudji individwali hija meħtieġa.

Informazzjoni klinika fil qosor għandha tiġi pprezentata fl-ordni li ġejja:

- Ġabra fil-qosor ta' Bio-farmaċewtiċi u Metodi Analitiċi Assoċjati
- Ġabra fil-qosor ta' Studji Kliniċi Farmakoloġiċi
- Ġabra fil-qosor ta' Effikaċja Klinika
- Ġabra fil-qosor ta' Sigurtà Klinika
- Sinopsi ta' Studji Individwali

3. MODULU 3: INFORMAZZJONI KIMIKA, FARMAĊEWTIKA U BIJOLOĠIKA GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI LI JIKKONTJENU SUSTANZI ATTIVI KIMIĊI U/JEW BIJOLOĠIĊI

3.1. Format u preżentazzjoni

Il-forma ġenerali tal-Modulu 3 hija kif ġej:

- Tabella tal-kontenut
- Il-Korp tad-*data*
 - Is-Sustanza attiva

Informazzjoni Ġenerali

- In-Nomenklatura
- L-Istruttura
- Proprietajiet Ġenerali

Il-Fabbrikazzjoni

- Il-Fabbrikant(i)
- Deskrizzjoni tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni u ta' Kontrolli ta' Proċess
- Il-Kontroll ta' Materjali

- Kontrolli ta' Passi Kritiċi u Intermedji
- Il-Validazzjoni u/jew il-Valutazzjoni tal-Proċess
- L-Iżvilupp tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni

Il-Karatterizzazzjoni

- L-Elucidazzjoni ta' l-Istruttura u Karatteristiċi oħra
- Impuritajiet

Kontroll tas-Sustanza Attiva

- L-Ispesifikazzjoni
- Proċeduri Analitiċi
- Il-Validazzjoni ta' Proċeduri Analitiċi
- Analizi ta' Lottijiet
- Ġustifikazzjoni ta' Spesifikazzjoni

Standards jew Materjali ta' Referenza

Sistema ta' Eghluq tar-Reċipjent

Stabbilità

- Ġabra fil-qosor u Konklużjonijiet ta' l-Istabilità
- Protokoll post-approvazzjoni ta' Stabilità u Impenn ta' Stabilità
- *Data* ta' Stabbilità

— *Il-Prodott Mediċinali Lest*

Deskrizzjoni u Komposizzjoni tal-Prodott Mediċinali

L-Iżvilupp Farmaċewtiku

- Komponenti tal-Prodott Mediċinali
 - Sustanza Attiva
 - Eċċipjenti
- Prodott Mediċinali
 - L-Iżvilupp tal-Formulazzjoni
 - Eċċessi
 - Proprjetajiet Fizikokimiċi u Bijoloġiċi
- L-Iżvilupp tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni
- Sistema ta' Eghluq tar-Reċipjent
- Attributi Mikrobijoloġiċi
- Kompatibilità

Fabbrikazzjoni

- Fabbrikant(i)
- Formola tal-Lottijiet
- Deskrizzjoni tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni u tal-Kontrolli tal-Proċess
- Kontrolli ta' Passi Kritiċi u Intermedji
- Il-Validazzjoni u/jew il-Valutazzjoni tal-Proċess

Il-Kontroll ta' Eċċipjenti

- Speċifikazzjonijiet
- Proċeduri Analitiċi
- Il-Validazzjoni ta' Proċeduri Analitiċi
- Ġustifikazzjoni ta' l-Ispeċifikazzjonijiet
- Eċċipjenti ta' Oriġini Umana jew mill-Animali
- Eċċipjenti Novelli

Il-Kontroll tal-Prodott Mediċinali Lest

- Speċifikazzjoni(jiet)
- Proċeduri Analitiċi
- Il-Validazzjoni ta' Proċeduri Analitiċi
- Analizi tal-Lottijiet
- Il-Karatterizzazzjoni ta' Impuritajiet
- Il-Ġustifikazzjoni ta' Speċifikazzjoni(jiet)

Standards jew Materjali ta' referenza

Sistema ta' l-eghluq tar-Reċipjent

L-Istabilità

- Il-Ġabra fil-qosor u l-Konkluzjoni dwar l-Istabilità
- Protokoll post-approvazzjoni dwar l-Istabilità u l-Impenn ta' l-Istabilità
- *Data* ta' Stabilità
- *Appendiċi*
 - Faċilitajiet u Tagħmir (Prodotti Bijoloġiċi Mediċinali biss)
 - Valutazzjoni ta' Sigurtà ta' Aġenti Avventużi
 - Eċċipjenti
- *Informazzjoni Addizzjonali tal-Komunità Ewropea*
 - Skema ta' Validazzjoni ta' Proċess għall-Prodott Mediċinali
 - Parir Mediku
 - Ċertifikat(i) ta' Adattabilità

— Prodotti Mediċinali li jikkontjenu jew jużaw fil-proċess ta' fabbrikazzjoni materjali ta' oriġini mill-animali u/jew mill-bniedem (proċedura TSE)

— Referenzi Litterarji

3.2. **Kontenut: prinċipji u htigiet bażiċi**

- (1) Id-*data* kimika, farmċewtika u bijoloġika li għandha tiġi pprovduta għandha tinkludi għas-sustanza(i) attiva(i) u għall-prodott mediċinali lest l-informazzjoni rilevanti kollha dwar: l-iżvilupp, il-proċess ta' fabbrikazzjoni, il-karatterizzazzjoni u proprjetajiet, operazzjonijiet u htigiet tal-kontroll ta' kwalità, l-istabilità kif ukoll deskrizzjoni tal-komposizzjoni u l-preżentazzjoni tal-prodott mediċinali lest.
- (2) Żewġ settijiet prinċipali ta' informazzjoni għandhom jiġu pprovduti, li jitrattaw is-sustanza(i) attiva(i) u l-prodott mediċinali lest, rispettivament.
- (3) Dan il-Modulu għandu b'żieda jforni informazzjoni dettaljata dwar il-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati tul l-operazzjonijiet ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza(i) attiva(i) u dwar l-eċċipjenti inkorporati fil-formolazzjoni tal-prodott mediċinali lest.
- (4) Il-proċeduri u l-metodi kollha wżati għall-fabbrikazzjoni u għall-kontroll tas-sustanza attiva u tal-prodott mediċinali lest għandhom jiġu deskritti f'dettallji suffiċjenti sabiex ikunu jistgħu jiġu ripetuti f'testijiet ta' kontroll, imwettqa fuq it-talba ta' l-awtorità kompetenti. Il-proċeduri kollha tat-test għandhom jikkorrispondu għall-istat ta' progress xjentifiku fil-hin u għandhom jiġu validati. Riżultati ta' l-istudji ta' validazzjoni għandhom jiġu pprovduti. Fil-każ ta' proċeduri tat-test inklużi fil-Farmakopea Ewropea, din id-deskrizzjoni għandha tiġi sostitwita bir-referenza dettaljata approprijata għall-monografu(i) u l-kapitolu(i) ġenerali.
- (5) Il-monografi tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabbli għas-sustanzi, l-preparati u l-formom farmaċewtiċi kollha li jidhru fiha. Fir-rigward ta' sustanzi oħra, kull Stat Membru jista' jehtieġ osservanza tal-farmakopea proprja nazzjonali.

Madankollu, meta materjal fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru ġie ppreparat b'metodu li x'aktarx iħalli impuritajiet li mhumiex ikkontrollati fil-monografu tal-farmakopea, dawn l-impuritajiet u l-limiti massimi ta' tolleranza tagħhom għandhom jiġu dikjarati u għandha tiġi deskritta proċedura adattata ta' test. F'każijiet meta speċifikazzjoni kontenuta f'monografu tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru tista' tkun insuffiċjenti sabiex tiġi assicurata l-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet iktar approprijati mit-titolari ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jinfurmaw lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni. It-titolari ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jipprovi lill-awtoritajiet ta' dik il-farmakopea bid-dettallji ta' l-insuffiċjenza allegata u bl-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali applikati.

Fil-każ ta' proċeduri analitiċi inklużi fil-Farmakopea Ewropea, din id-deskrizzjoni għandha tiġi sostitwita f'kull taqsima rilevanti bir-referenza dettaljata approprijata għall-monografu(i) u għall-kapitolu(i) ġenerali.

- (6) Fil-każ meta materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati, sustanza(i) attiva(i) jew eċċipjent(i) la huma deskritti fil-Farmakopea Ewropea u lanqas fil-farmakopea ta' Stat Membru, konformità mal-monografu ta' farmakopea ta' pajjiż terz tista' tiġi aċċettata. F'dawn il-każijiet, l-applikant għandu jissottometti kopja tal-monografu b'magħha l-validazzjoni tal-proċeduri analitiċi kontenuti fil-monografu u b'traduzzjoni meta approprijat.
- (7) Meta s-sustanza attiva u/jew materjal jew eċċipjent(i) mhux ipproċessat(i) u ta' introduzzjoni huma s-suġġett ta' monografu tal-Farmakopea Ewropea, l-applikant jista' japplika għal ċertifikat ta' adattabilità li, meta mogħti mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità ta' Mediċini, għandu jiġi ppreżentat fit-taqsima rilevanti ta' dan il-Modulu. Dawk iċ-ċertifikati ta' adattabilità tal-monografu tal-Farmakopea Ewropea huma meqjusa li jissostitwixxu d-*data* rilevanti tat-taqsimiet korrispondenti deskritti f'dan il-Modulu. Il-fabbrikant għandu jagħti assigurazzjoni bil-miktub lilla-pplikant li l-proċess ta' fabbrikazzjoni ma ġiex modifikat mill-ghoti taċ-ċertifikat ta' adattabilità mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità ta' Mediċini.

- (8) Għal sustanza attiva definita tajjeb, il-fabbrikant jew l-applikant tas-sustanza attiva jistgħu jirrangaw għal
- (i) deskrizzjoni dettaljata tal-proċess ta' fabbrikazzjoni,
 - (ii) kontroll ta' kwalità tul il-fabbrikazzjoni, u
 - (iii) validazzjoni tal-proċess

biex dawn jiġu forniti f'dokument separat direttament lill-awtoritajiet kompetenti mill-fabbrikant tas-sustanza attiva bhala *Master File* tas-Sustanza Attiva.

F'dan il-każ, il-fabbrikant għandu, madankollu, jipprovi lill-applikant bid-*data* kollha, li tista' tkun neċessarja sabiex dan ta' l-aħħar jiehu responsabbiltà għall-prodott mediċinali. Il-fabbrikant għandu jikkonferma bil-miktub lill-applikant li għandu jassigura konsistenza minn lott għal lott u li ma jiġux modifikati l-proċess ta' fabbrikazzjoni jew l-ispeċifikazzjonijiet mingħajr ma jiġi infurmat l-applikant. Dokumenti u dettalji li jappoġġaw l-applikazzjoni għal din il-bidla għandhom jiġu forniti lill-awtoritajiet kompetenti; dawn id-dokumenti u dettalji jiġu wkoll forniti lill-applikanti meta jikkonċernaw il-parti mifutha tal-*master file* tas-sustanza attiva.

- (9) Miżuri speċifiċi li jikkonċernaw il-prevenzjoni tat-trażmissjoni ta' enċefalopatiji sponġiformi ta' l-animali (materjali minn oriġini ruminanti): f'kull pass tal-proċess ta' fabbrikazzjoni, l-applikant għandu juri l-konformità tal-materjali wżati man-Nota għall-Gwida dwar l-Imminizzar tar-Riskju ta' Trażmissjoni ta' Aġenti Enċefalopatiċi Sponġiformi ta' l-Animali permezz ta' Prodotti Mediċinali u l-aġġornamenti tagħha, ppubblikati mill-Kummissjoni fil-Ġurnal Uffiċjali ta' l-Unjoni Ewropea. Demostrazzjoni ta' konformità man-Nota ta' Gwida msemmija tista' ssir billi jiġu sottomessi preferibbilment jew ċertifikat ta' adattabilità mal-monografu rilevanti tal-Farmakopea Ewropea li ingħata mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità ta' Mediċ *ni jew bil-fornitura ta'* data xjentifika sabiex din il-konformità tiġi sostanzjata.
- (10) Għal aġenti avventizji, informazzjoni li tistma r-riskju fir-rigward ta' kontaminazzjoni potenzjali ma' aġenti avventizji, kemm jekk mhumiex virali kif ukoll jekk huma virali, kif stabbiliti fil-linji gwida rilevanti kif ukoll fil-monografu ġenerali rilevanti u kaptiou ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, għandhom jiġu pprovduti.
- (11) Kwalunkwe apparat u taġmhir speċjali, li jista' jintuza fi kwalunkwe stadju tal-proċess ta' fabbrikazzjoni u operazzjonijiet ta' kontroll tal-prodott mediċinali, għandu jiġi deskritt f'dettallji adegwati.
- (12) Meta applikabbli u jekk meħtieġ, marka KE li hi meħtieġa mil-legislazzjoni Komunitarja dwar apparat mediku għandha tiġi pprovduta.
- Għandha tingħata attenzjoni speċjali lill-elementi magħzula li ġejjin.

3.2.1. Sustanza (i) Attiva (i)

3.2.1.1. Informazzjoni ġenerali u informazzjoni relatata mal-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati

- (a) Informazzjoni dwar in-nomenklatura tas-sustanza attiva għandha tiġi pprovduta, li tinkludi l-Isem Internazzjonali Mhux Proprjetarju (INN)rakkomandat, l-isem tal-Farmakopea Ewropea jekk rilevanti, l-isem(ijiet) kimiku(i).

Il-formola strutturali, inkluża kimika stereo relattiva u assoluta, il-formola molekulari u l-massa molekulari relattiva għandhom jiġu pprovduti. Għal prodotti mediċinali bioteknoloġiċi jekk approprijat, is-sekwenza skematika ta' l-aminoacidi u l-massa molekulari relattiva għandhom jiġu pprovduti.

Għandha tiġi pprovduta lista ta' proprjetajiet fiżikokimiċi u oħra rilevanti tas-sustanza attiva, inkluża attività bijoloġika għal prodotti bijoloġiċi mediċinali.

- (b) Għalliskopijiet ta' dan l-Anness, materjali ta' introduzzjoni għandhom ifissru l-materjali kollha li minnhom is-sustanza attiva hija ffabbrikata jew estratta.

Għal prodotti bijoloġiċi mediċinali, materjali ta' introduzzjoni għandhom ifissru kwalunkwe sustanza ta' oriġini bijoloġika bħal mikro organiżmi, organi u tessuti ta' oriġini mill-pjanti jew mill-animali, ċelloli u fluwidi (inkluż id-demem u l-plażma) ta' oriġini mill-bniedem jew mill-animali, u kostrutti ta' ċelloli bijoteknoloġiċi (substrati ta' ċelloli, kemm jekk huma rekombinanti kif ukoll jekk le, inklużi ċelloli primarji).

Prodott bijoloġiku mediċinali huwa prodott, li s-sustanza attiva tiegħu hija sustanza bijoloġika. Sustanza bijoloġika hija sustanza li hi prodotta minn jew estratta minn fonti bijoloġika u li teħtieġ għall-karatterizzazzjoni tagħha u għad-determinazzjoni tal-kwalità tagħha kombinazzjoni ta' testjng fiżiko-kimiku-bijoloġiku, flimkien mal-proċess ta' produzzjoni u l-kontroll tiegħu. Dawn li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati bhala prodotti bijoloġiċi mediċinali: prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti derivati minn demm u man u minn plażma umana kif definit, rispettivament fil-paragrafi (4) u (10) ta' l-Artikolu 1; prodotti mediċinali li jaqgħu fil-qasam ta' applikazzjoni tal-Parti A ta' l-Anness mar-Regolament (KEE) Nru 2309/93; prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata kif definit fil-Parti IV ta' dan l-Anness.

Kwalunkwe sustanzi oħra wżati għall-fabbrikazzjoni jew l-estrazzjoni tas-sustanza(i) attiva(i) imma li minnhom din is-sustanza attiva mhijiex direttament derivata, bħal riagenti, medja kulturali, serum tal-fetu ta' l-ghoġiela, additivi, u *buffers* involuti fil-kromatografija, eċċ huma magħrufa bhala materjali mhux ipproċessati.

3.2.1.2. Il-Proċess ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza (i) attiva (i)

- (a) Id-deskrizzjoni tal-proċess ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza attiva tirrappreżenta l-impenn ta' l-applikant għall-fabbrikazzjoni tas-sustanza attiva. Sabiex jiġi deskritt b'mod adegwat il-proċess ta' fabbrikazzjoni u l-kontrolli ta' proċess, informazzjoni approprijata kif stabbilit fil-linji gwida ppubblikati mill-Aġenzija għandha tiġi pprovduta.
- (b) Il-materjali kollha meħtieġa sabiex tiġi/jiġu ffabbrikata/i is-sustanza(i) attiva(i) għandhom jiġu elenkati, u jiġi identifikat fejn kull materjal huwa wżat fil-proċess. Informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' dawn il-materjali għandha tiġi pprovduta. Informazzjoni li turi li l-materjali jossidifaw *standards* approprijati għall-użu intiż tagħhom għandha tiġi pprovduta.

Materjali mhux ipproċessati għandhom jiġu elenkati u l-kwalità u l-kontrolli tagħhom għandhom ukoll jiġu dokumentati.

L-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull fabbrikant, inklużi kuntratturi, u kull sit ta' produzzjoni propost jew faċilità involuta fil-fabbrikazzjoni u fl-ittestjar għandhom jiġu pprovduti.

- (c) Għal prodotti mediċinali bijoloġiċi, għandhom japplikaw il-htigiet addizzjonali li ġejjin.

L-orijini u l-istorja ta' materjali ta' introduzzjoni għandhom jiġu deskritti u dokumentati.

Fir-rigward tal-miżuri speċifiċi għall-prevenzjoni tat-Tražmissjoni ta' Enċefalopatiċi Sponġiformi ta' l-annimali, l-applikant għandu juri li s-sustanza attiva tikkonforma man-Nota għal Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju tat-Tražmissjoni ta' Aġenti Enċefalopatiċi Sponġiformi ta' l-Annimali permezz ta' Prodotti Mediċinali u l-agġornamenti tagħha, ippubblikata mill-Kummissjoni fil-Ġurnal Uffiċjali ta' l-Unjoni Ewropea.

Meta jintużaw bankijiet taċ-ċelloli, il-karatteristiċi taċ-ċelloli għandhom jintwerew li baqgħu mhux mibdula fil-livell tal-passaġġ użat għall-produzzjoni u lil hinn.

Materjali ta' żerriegħa, bankijiet taċ-ċelloli, *pools* ta' *serum* jew plażma u materjali oħra ta' orijini bijoloġika u, kull meta possibbli, il-materjali li minnhom huma derivati għandhom jiġu kkontrollati għal aġenti avventizji.

Fil-każ li l-preżenza ta' aġenzi avventizi potenzjalment patoġeniċi hija inevitabli, il-materjal korrispondenti għandu jintuża biss meta pproċessar ulterjuri jassigura l-eliminazzjoni tagħhom u/jew l-inattivazzjoni tagħhom, u dan għandu jiġi validat.

Kull meta possibbli, il-produzzjoni ta' tilqim għandha tkun ibbażata fuq sistema ta' lottijiet ta' żerriegħa u fuq bankijiet stabbiliti taċ-ċelloli. Għal tilqim batterjali u virali, il-karatteristiċi ta' l-aġent infettiv għandhom jintwerew fuq iż-żerriegħa. B'żieda, għal tilqim haj, l-istabilità tal-karatteristiċi attenwanti għandha tintwera fuq iż-żerriegħa; fil-każ li din il-prova mhijiex biżżejjed, il-karatteristiċi attenwanti għandhom ukoll jintwerew fl-istadju ta' produzzjoni.

Għal prodotti mediċinali derivati minn demm jew plażma umana, l-orijini u l-kriterji u l-proċeduri għall-ġbir, it-trasport u l-ħażna tal-materjal ta' introduzzjoni għandhom jiġu deskritti u dokumentati skond id-disposizzjonijiet stabbiliti fil-Parti III ta' dan l-Anness.

Il-faċilitajiet u t-tagħmir ta' fabbrikazzjoni għandhom jiġu deskritti.

- (d) Testijiet u kriterji ta' aċċettazzjoni mwettqa f'kull pass kritiku, informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' intermedji u l-proċess ta' validazzjoni u/jew studji ta' valutazzjoni għandhom jiġu pprovduti kiff approprjat.
- (e) Fil-każ li l-preżenza ta' aġenti avventizi potenzjalment patogeniċi hija inevitabbli, il-materjal korrispondenti għandu jintużaq biss meta pproċessar ulterjuri jassigura l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni tagħhom u dan għandu jiġi validat fit-taqsimha li titratta l-valutazzjoni tas-sigurtà virali.
- (f) Deskrizzjoni u diskussjoni tal-bidliet sinifikanti magħmula lill-proċess ta' fabbrikazzjoni tul l-iżvilupp u/jew is-sit ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza attiva għandhom jiġu pprovduti.

3.2.1.3. Karatterizzazzjoni tas-sustanza (i) attiva

Data li temfasizza l-istruttura u karatteristiċi oħra tas-sustanza(i) attiva(i) għandha tiġi pprovduta.

Konferma dwar l-istruttura tas-sustanza(i) attiva(i) ibbażata fuq kwalunkwe metodi bijoloġiċi fiżiko-kimiċi u/jew immuno-kimiċi u/jew bijoloġiċi, kif ukoll informazzjoni dwar impuritajiet għandha tiġi pprovduta.

3.2.1.4. Kontroll tas-sustanza (i) attiva

Informazzjoni dettaljata dwar l-ispeċifikazzjonijiet użati għal kontroll ta' rutina tas-sustanza(i) attiva(i), gustifikazzjoni għall-għażla ta' dawn l-ispeċifikazzjonijiet, metodi ta' analiżi u l-validazzjoni tagħhom għandha tiġi pprovduta.

Ir-riżultati ta' kontroll imwettaq fuq lottijiet individwali ffabbrikati tul l-iżvilupp għandhom jiġu ppreżentati.

3.2.1.5. Standards jew materjali ta' referenza

Preparati u standards ta' referenza għandhom jiġi identifikati u deskritti fid-dettall. Meta rilevanti, materjal ta' referenza kimika u bijoloġika tal-Farmakopea Ewropea għandu jintuża.

3.2.1.6. Sistema ta' kontenitur u eġhluq tas-sustanza attiva

Deskrizzjoni tas-sistema(i) ta' kontenitur u eġhluq u l-ispeċifikazzjonijiet tagħhom għandha tiġi pprovduta.

3.2.1.7. L-Istabilità tas-sustanza (i) attiva (i)

- (a) It-tipi ta' studji mmexxija, il-protokollijiet wżati, u r-riżultati ta' l-istudji għandhom jinġabru fil-qosor.
- (b) Riżultati dettaljati ta' l-istudji ta' stabilità, inkluża informazzjoni dwar il-proċeduri analitiċi wżati sabiex tiġi generata d-data u l-validazzjoni ta' dawn il-proċeduri għandhom jiġu ppreżentati f'format approprjat.
- (c) Il-protokoll ta' stabilità post-awtorizzazzjoni u l-impenn ta' stabilità għandhom jiġu pprovduti.

3.2.2. Il-prodott mediċinali lest

3.2.2.1. Deskrizzjoni u komposizzjoni tal-prodott mediċinali lest

Deskrizzjoni tal-prodott mediċinali lest u l-komposizzjoni tagħha għandha tiġi pprovduta. L-informazzjoni għandha tinkludi d-deskrizzjoni tal-forma farmaċewtika u tal-komposizzjoni bil-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali lest, l-ammont tagħhom fuq bażi ta' kull unità, il-funzjoni tal-kostitwenti ta':

— is-sustanza (i) attiva(i),

— il-kostitwent(i) ta' l-eċċipjenti, tkun liema tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità wżata, inkluż materjal koloranti, prezervanti, aġġuvanti, stabilizzanti, thickeners, emulsifikanti, sustanzi tat-togma u aromatiċi, eċċ.,

- il-kostitwenti, maħsuba sabiex jiġu iŋġerisiti jew xort' ohra amministrati lill-pazjent, tal-kopertura fuq barra tal-prodotti mediċinali (kapsuli iebes, kapsuli rotob, kapsuli rettali, kapsuli miksija, kapsuli miksija *ffilm*, eċċ.).
- dawn id-dettallji għandhom jiġu supplimentati bi kwalunkwe *data* rilevanti li tikkonċerna t-tip ta' kontenitur u, meta approprijat, il-mod li bih jingħalaq, flimkien mad-dettallji ta' l-apparat li bih il-prodott mediċinali jintuza jew jiġi amministrat u li jiġi kkunsinnat mal-prodott mediċinali.

It-'terminoloġija tas-soltu', li għandha tintuża fid-deskrizzjoni tal-kostitwenti ta' prodotti mediċinali, għandha tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-disposizzjonijiet l-oħra fl-Artikolu 8(3)(ċ):

- fir-rigward ta' sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea, jew, fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' wiehed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fir-ras tal-monografu in kwistjoni, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata,
- fir-rigward ta' sustanzi ohra, l-isem internazzjonali mhux proprjetarju (INN) rakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa, jew, fin-nuqqas ta' dan, id-deżinjazzjoni xjentifika eżatta; sustanzi li ma għandhom isem internazzjonali mhux proprjetarju jew deżinjazzjoni xjentifika eżatta għandhom jiġu deskritti b'dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex kienu ppreparati, ssupplimentati, meta approprijat, bi kwalunkwe dettallji rilevanti ohra,
- fir-rigward ta' materjal koloranti, deżinjazzjoni skond il-kodiċi 'E' assenjat lilhom fid-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE tat-12 ta' Diċembru 1977 dwar l-approssimazzjoni tar-regoli ta' l-Istati Membri li jikkonċernaw il-materjali koloranti awtorizzati għal użu fi prodotti mediċinali (*) u/jew il-Parlament Ewropew u d-Direttiva tal-Kunsill 94/36/KE tat-30 ta' Ġunju 1994 dwar kuluri għal użu f'affarijiet ta' l-ikel (10).

Sabiex tingħata l-'komposizzjoni kwantitattiva' tas-sustanza(i) attiva(i) tal-prodotti mediċinali lesti, huwa neċessarju, skond il-forma farmaċewtika kkonċernata, li tiġi speċifikata l-massa, jew in-numru ta' unitajiet ta' attività bijoloġika, jew għal kull unità ta' dożaġġ jew għal kull unità ta' massa jew volum, ta' kull sustanza attiva.

Sustanzi attivi preżenti fil-forma ta' komposti jew derivanti għandhom jiġu deżinjati kwantitattivament bil-massa totali tagħhom, u jekk neċessarju jew rilevanti, skond il-massa ta' entità jew entitajiet attivi tal-molekula.

Għal prodotti mediċinali li jikkontjenu sustanza attiva, li hija s-sugġett ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq fi kwalunkwe Stat Membru għall-ewwel darba, id-dikjarazzjoni kwantitattiva ta' sustanza attiva, li hija melh jew idrat għandha tiġi sistematikament espressa f'termini tal-massa ta' l-entità jew l-entitajiet attvii fil-molekula. Il-prodotti mediċinali kollha sussegwentement awtorizzati fl-Istati Membri għandu jkollhom il-komposizzjoni kwantitattiva tagħhom dikjarata bl-istess mod għall-istess sustanza attiva.

Unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom jintużaw għal sustanzi, li ma jistgħux jiġu defintii molekularment. Meta Unità Internazzjonali ta' attività bojoloġika giet defnita mill-Organizzazzjoni Dinjija għas-Saħħa, dan għandu jintuża. Meta ebda Unità Internazzjonali ma giet defnita, l-unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom jiġu espressi b'tali mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tas-sustanzi billi jintużaw meta applikabbli l-Unitajiet Ewropej tal-Farmakopea.

3.2.2.2. L-iżvilupp farmaċewtiku

Dan il-kapitolu għandu jiġi devot għal informazzjoni dwar l-istudji ta' żvilupp kondotti sabiex jiġi stabbilit li l-forma tad-dożaġġ, il-formulazzjoni, il-proċess ta' fabbrikazzjoni, is-sistema ta' eghluq ta' kontenitur, attributi mikrobijoloġiċi u istruzzjonijiet dwar l-użu huma approprijati għall-użu maħsub speċifikati fid-*dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

L-istudji deskritti f'dan il-kapitolu huma distinti minn testijiet ta' rutina ta' kontroll kondotti skond l-ispeċifikazzjonijiet. Parametri kritiċi tal-formolazzjoni u attributi tal-proċess li jstgħu jinfluwenzaw ir-riproduċibbiltà tal-lott, il-prestazzjoni tal-prodott mediċinali u l-kwalità tal-prodott mediċinali għandhom jiġu identifikati u deskritti. *Data* addizzjonali ta' sostenn, meta approprijat, għandha tiġi referenzjata lill-kapitolu rilevanti tal-Modulu 4 (Rapporti ta' Studji Mhux Kliniċi) u Modulu 5 (Rapporti ta' Studju Kliniku) tad-*dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

- (a) Il-kompatibilità tas-sustanza attiva ma' eċċipjenti, kif ukoll karatteristiċi fiżjokimiċi kjavi tas-sustanza attiva li jistgħu jinfluwenzaw il-prestazzjoni tal-prodott lest jew il-kompatibilità ta' sustanzi differenti attivi ma' xulxin fil-każ ta' prodotti ta' kombinazzjoni għandha tiġi dokumentata.
- (b) L-għażla ta' eċċipjenti, b'mod partikolari relattivi għall-funzjonijiet u l-konċentrazzjoni rispettivi tagħhom għandha tiġi dokumentata.
- (c) Deskrizzjoni ta' l-iżvilupp tal-prodott lest għandha tiġi pprovduta, b'konsiderazzjoni għar-rotta proposta ta' amministrazzjoni u użu.
- (d) Kwalunkwe eċċessi fil-formulazzjoni(jiet) għandhom jiġu garantiti.
- (e) Sa fejn huma kkonċernati l-proprietajiet fiżjokimiċi u bijoloġiċi, kwalunkwe parametri rilevanti għall-prestazzjoni ta' prodott lest għandhom jiġu indirizzati u dokumentati.
- (f) L-għażla u l-ottimizzazzjoni tal-proċess ta' fabbrikazzjoni kif ukoll differenzi bejn il-proċess(i) ta' fabbrikazzjoni wżati sabiex jiġu prodotti lottijiet kliniċi u l-proċess użat għall-fabbrikazzjoni tal-prodott mediċinali propost lest għandhom jiġu pprovduti.
- (g) L-adattabilità tas-sistema ta' kontenitur u eġhluq użata għall-ħażna, t-trasbord u l-użu tal-prodott lest għandha tiġi dokumentata. Interazzjoni possibbli bejn prodott mediċinali u kontenitur tista' tehtieg li tiġi kkunsidrata.
- (h) L-attributi mikrobijoloġiċi tal-forma ta' dożaġġ f'relazzjoni ma' prodotti mhux sterili u sterili għandhom ikunu skond u jiġu dokumentati kif preskritt fil-Farmakopea Ewropea.
- (i) Sabiex tiġi pprovduta informazzjoni approprijata u ta' sostenn l-ittikkettar tal-kompatibilità tal-prodott lest b'diluwent(i) ta' rikostituzzjoni jew apparat ta' dożaġġ għandhom jiġu dokumentati.

3.2.2.3. Il-proċess ta' fabbrikazzjoni tal-prodott mediċinali lest

- (a) Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' fabbrikazzjoni li jakkumpanja l-applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għal Tqeghid fis-Suq skond l-Artikolu 8(3)(d), għandha tiġi abbozzata b'tali mod li tagħti sinopsi adegwata tan-natura ta' l-operazzjonijiet impjegati.

Għal dan l-iskop għandha tinkludi mill-inqas:

- semmija ta' l-istadji varji ta' fabbrikazzjoni inklużi kontrolli ta' proċess u kriterji korrispondenti ta' aċċettazzjoni, sabiex tista' ssir stima ta' jekk il-proċessi impjegati fil-produzzjoni tal-forma farmaċewtika setgħux iproduċew bidla avversa fil-kostitwenti,
- fil-każ ta' barrikazzjoni kontinwa, dettallji kompleti li jikkonċernaw prekawzjonijiet mehuda sabiex tiġi assigurata l-omoġeneità tal-prodott lest,
- studji sperimentali li jivvalidaw il-proċess ta' fabbrikazzjoni, meta metodu mhux *standard* ta' fabbrikazzjoni huwa wżat jew meta huwa kritiku għall-prodott,
- għal prodotti mediċinali sterili, dettallji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew proċeduri aseptiċi wżati,
- formola dettaljata tal-lottijiet.

L-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull fabbrikant, inklużi kuntratturi, u kull sit ta' riduzzjoni propost jew faċilità involuta fil-fabbrikazzjoni t-testing għandhom jiġu pprovduti.

- (b) Dettallji li jirrelataw għat-testijiet ta' kontroll tal-prodott li jistgħu jitwettqu fi stadju intermedu tal-proċess ta' fabbrikazzjoni, bl-iskop li tiġi assigurata l-konsistenza tal-proċess ta' produzzjoni għandhom inklużi.

Dawn it-testijiet huma essenzjali sabiex tiġi kkontrollata konformità tal-prodott mediċinali mal-formola meta, eċċezjonalment, applikant jipproponi metodu analitiku għall-ittestjar tal-prodott lest li ma jinkludix prova tas-sustanzi attivi kollha (jew tal-kostitwenti eċċipjenti kollha soġġett għall-istess htigiet bhas-sustanzi attivi).

L-istess japplika meta l-kontroll ta' kwalità tal-prodott lest jiddependi fuq testijiet ta' kontroll *in-process*, partikolarment jekk il-prodott mediċinali huwa essenzjalment definit bil-metodu ta' preparazzjoni tiegħu.

- (c) Deskrizzjoni, dokumentazzjoni, u riżultati ta' l-istudji ta' validazzjoni għal passi kritiċi jew provi kritiċi użati fil-proċess ta' fabbrikazzjoni għandhom jiġi pprovduti.

3.2.2.4. Kontroll ta' eċċipjenti

- (a) Il-materjali kollha meħtieġa sabiex jiġi ffabrikat l-eċċipjent(i) għandhom jiġu elenkati u identifikati fejn kull materjal jintuza fil-proċess. Informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' dawn il-materjali għandha tiġi pprovduta. Informazzjoni li turi li l-materjali jissodisfaw *standards* approprijati għall-użu intiż tagħhom għandha tiġi pprovduta.

Materjal koloranti għandu, fil-kazijiet kollha, jissodisfa l-htigiet tad-Direttivi 78/25/KEE u/jew 94/36/KE. B'zieda, materjal koloranti għandu jissodisfa kriterji ta' purità kif stabbilit fid-Direttiva 95/45/KE, kif emendata.

- (b) Għal kull eċċipjent, l-ispeċifikazzjonijiet u l-gustifikazzjonijiet tagħhom għandhom jiġu dettaljati. Il-proċeduri analitiċi għandhom jiġu deskritti u validati kif dovut.

- (c) Attenzjoni speċifika għandha tingħata lil eċċipjenti ta' oriġini umana jew mill-annimali.

Fir-rigward ta' miżuri speċifiċi għall-prevenzjoni tat-Trażmissjoni ta' Enċefalopatiji Spongiformi ta' l-annimali, l-applikant għandu juri wkoll għal eċċipjenti li l-prodott mediċinali huwa ffabrikat skond in-Nota għall-Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju ta' Trażmissjoni ta' Agenti Enċefalopatiċi Spongiformi ta' l-Annimali permezz ta' Prodotti Mediċinali u l-aġġornamenti tagħha, ppubblikata mill-Kummissjoni fil-Gurnal Uffiċjali ta' l-Unjoni Ewropea.

Dimostrazzjoni ta' konformità man-Nota għal Gwida msemmija qabel tista' ssir billi jiġu sottomessi jew preferibbilment ċertifikat ta' adattabilità għall-monografu rilevanti dwar Enċefalopatiji Spongiformi Trażmessibbli tal-Farmakopea Ewropea, jew permezz tal-fornitura ta' *data* xjentifika sabiex tiġi sostanzjata din il-konformità.

- (d) Eċċipjenti novelli:

Għal eċċipjent(i) wżat għall-ewwel darba fi prodott mediċinali jew permezz ta' mod ġdid sabiex jingħata, dettalji kompleti ta' fabbrikazzjoni, karatterizzazzjoni, u kontrolli, b'referenzi inkorporati għal *data* ta' sigurtà bħala sostenn, kemm klinika kif ukoll mhux klinika, għandhom jiġu pprovduti skond il-format attiv tas-sustanza deskritt preċedentement.

Dokument li jikkontjeni informazzjoni dettaljata kimika, farmaċewtika u bijoloġika għandu jiġi pprezentat. Din l-informazzjoni għandha tiġi *formatted* bl-istess ordni bħall-kapitolu devot għas-Sustanza(i) Attiva(i) tal-Modulu 3.

Informazzjoni dwar eċċipjent(i) novell(i) tista' tiġi pprezentata bħala dokument waħdu li jsegwi l-format deskritt fil-paragrafi preċedenti. Meta l-applikant iwarja mill-fabbrikant ta' l-eċċipjent novell l-imsemmi dokument għandu jkun magħmul disponibbli lill-applikant għal sottomissjoni lill-awtorità kompetenti.

Informazzjoni addizzjonali dwar studji ta' tossiċità ma' l-eċċipjent novell għandha tiġi pprovduta fil-Modulu 4 tad-*dossier*.

Studji kliniċi għandhom jiġu pprovduti fil-Modulu 5.

3.2.2.5. Kontroll tal-prodott mediċinali lest

Għall-kontroll tal-prodott mediċinali lest, lott ta' prodott mediċinali huwa entità li tinkludi l-untajiet kollha ta' forma farmaċewtika li huam magħmula mill-istess kwantità inizjali ta' materjal u għadew mill-istess serje ta' operazzjonijiet ta' fabbrikazzjoni u/jew sterilizzazzjoni jew, fil-każ ta' proċess kontinwu ta' produzzjoni, l-unitajiet kollha ffabrikati f'perjodu ta' żmien.

Sakemm ma jkunx hemm ġustifikazzjoni approprijata, id-devjazzjoni massima aċċettabbli fil-kontenut tas-sustanza attiva tal-prodott lest m'għandhiex teċċedi +- 5 % fil-hin tal-fabbrikazzjoni.

Informazzjoni dettaljata dwar l-ispeċifikazzjonijiet, (rilaxx u *shelf life*) ġustifikazzjoni għall-għażla, l-metodi ta' analiżi u l-validazzjoni tagħhom għandha tiġi pprovduta.

3.2.2.6. *Standards* u materjali ta' referenza

Preparati u *standards* ta' referenza wżati għal testing tal-prodott mediċinali lest għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall, jekk mhux preċedentement previsti fit-taqsimha relatata mas-sustanza attiva.

3.2.2.7. Kontenitur u eġhluq tal-prodott mediċinali lest

Deskrizzjoni tal-kontenitur u tas-sistema(i) ta' eġhluq li tinkludi l-identità ta' kull materjal immedjat ta' ppakkjar u l-ispeċifikazzjonijiet tagħhom għandha tiġi pprovduta. L-ispeċifikazzjonijiet għandhom jinkludu deskrizzjoni u identifikazzjoni. Metodi li mhumiex farmakopejali (b'validazzjoni) għandhom jiġu inkluzi meta approprijat.

Għal materjali mhux funzjonali ta' ppakkjar fuq barra biss deskrizzjoni fil-qosor għandha tiġi pprovduta. Għal materjali funzjonali ta' ppakkjar fuq barra informazzjoni addizzjonali għandha tiġi pprovduta.

3.2.2.8. L-Istabilità tal-prodott mediċinali lest

- (a) It-tipi ta' studji kondotti, protokoll wżati, u r-riżultati ta' l-istudji għandhom jingabru fil-qosor;
- (b) Riżultati dettaljati ta' l-istudji ta' stabilità, inkluzi informazzjoni dwar il-proċeduri analitiċi wżati sabiex tiġi ġġenerata *d-data* u l-validazzjoni ta' dawn il-proċeduri għandhom jiġu ppreżentati f'format approprijat; fil-każ ta' tilqim, informazzjoni dwar l-istabilità kumulattiva għandha tiġi pprovduta meta approprijat;
- (c) Il-protokoll ta' stabilità post-awtorizzazzjoni u l-impenn ta' stabilità għandhom jiġu pprovduti.

4. MODULU 4: RAPPORTI MHUX KLINIĊI

4.1. Il-Format u l-Preżentazzjoni

L-idea ġenerali tal-Modulu 4 hija kif ġej:

- Tabella tal-kontenut
- Rapporti ta' studju
 - *Farmakoloġija*
 - Farmako dinamiċi primarji
 - Farmako dinamiċi sekondarji
 - Farmakoloġija ta' sigurtà
 - Interazzjonijiet farmako dinamiċi
 - *Farmako kinetika*
 - Metodi Analitiċi u Rapporti ta' Validazzjoni
 - Assorbiment
 - Distribuzzjoni
 - Metabolizmu
 - Excretion
 - Interazzjonijiet farmako kinetiċi (mhux kliniċi)
 - Studji farmako kinetiċi ohra

- *Tossikologija*
 - Tossicità ta' Doża singola
 - Tossicità ta' Doża Ripetuta
 - Ġenotossicità
 - In vitro
 - In vivo (inklużi valutazzjonijiet tossiko kinetiċi ta' sostenn)
 - Karcinoġenicità
 - Studji għal żmien twil
 - Studi qosra jew għal żmien medju
 - Studji oħra
 - Tossicità Riproduttiva u ta' Żvilupp
 - Żvilupp ta' fertilità u bikri ta' l-embrijo
 - Żvilupp embrijo fetali
 - Żvilupp prenatali u postnatali
 - Studji li fihom il-wild (animali żgħar) huwa dożat u/jew ivalutat b'mod ulterjuri
 - Tolleranza lokali
- *Studji oħra dwar tossicità*
 - Antiġwnicità
 - Immunotossicità
 - Studji mekkanistiċi
 - Dipendenza
 - Metaboliti
 - Impuritàjiet
 - Oħrajn
- Referenzi litterarji

4.2. **Kontenut: prinċipji u htigiet bażiċi**

Attenzjoni speċjali għandha tinghata lill-elementi magħżula li ġejjin.

(1) It-testijiet farmakoloġiċi u tossikoloġiċi għandhom juru:

- (a) it-tossicità potenzjali tal-prodott u kwalunkwe effetti tossiċi perikolużi jew mhux mixtieqa li jistgħu isehhu taht il-kondizzjonijiet proposti ta' użu fi bnedmin; dawn għandhom jiġu vvalutati fir-rigward tal-kondizzjoni patoloġika kkonċernata;
- (b) il-proprietajiet farmakoloġiċi tal-prodott, f'relazzjoni kemm kwaliattiva kif ukoll kwantitattiva għall-użu propost fi bnedmin. Ir-riżultati kollha għandhom ikunu dipendibbli u ta' applikabilità generali. Kull meta approprijat, proċeduri matematiċi u statistiċi għandhom jintużaw fid-diżinn tal-metodi sperimentali u fil-valutazzjoni tar-riżultati.

B'żieda, huwa neċessarju għal kliniċi li jinghataw informazzjoni dwar il-potenzjal terapewtiku u tossikoloġiku tal-prodott.

- (2) Għal prodotti bijoloġiċi mediċinali bħal prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti mediċinali derivati minn demm jew plazma umana, il-htigiet ta' dan il-Modulu jista' jkollhom jiġu adattati għal prodotti individwali; għalhekk il-programm ta' *testing* imwettaq għandu jiġi ġustifikat mill-applikant.

Fl-istabbiliment tal-programm ta' testing dan li ġej għandu jiġi kkunsidrat:

It-testijiet kolha li jehtiegu li l-prodott jinghata b'mod ripetut għandhom jiġu ddiżinjati u jiehdu kont ta' l-induzzjoni possibbli ta', u interferenza minn, antikorpi;

Kontroll ta' funzjoni riproduttiva, ta' tossiċità embrijo/fetali u peri natali, ta' potenzjal mutageniku u ta' potenzjal karċinoġeniku għandhom jiġu kkunsidrati. Meta kostitwenti ta' xort' ohra mis-sustanza(i) attiva(i) huma inkriminati, validazzjoni tat-tnehhija tagħhom tista' tissostitwixxi l-istudju.

- (3) It-tossikoloġija u l-farmako kinetiċi ta' eċċipjent użat għall-ewwel darba fil-qasam farmaċewtiku għandhom jiġu investigati.
- (4) Meta hemm possibiltà ta' degradazzjoni sinifikanti tul il-ħażna tal-prodott mediċinali, it-tossikoloġija ta' prodotti ta' degradazzjoni għandha tiġi kkunsidrata.

4.2.1. Farmakoloġija

L-istudju farmakoloġiku għandu jsegwi żewġ linji distinti ta' approċċ.

- L-ewwel nett, l-azzjonijiet li jirrelataw għall-użu terapewtiku propost għandhom jiġu investigati u deskritti b'mod adegwat. Meta possibbli, provi rikonoxxuti u validati, kemm in vivo kif ukoll in vitro, għandhom jintużaw. Tekniki sperimentali novelli għandhom jiġu deskritti fid-dettall sabiex jithallew jiġu riprodotti. Ir-riżultati għandhom jiġu espressi b'tali dettall li jithallew jiġu riprodotti. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu espressi f'termini kwantitattvi bl-użu, per eżempju, ta' kuriv dwar l-effett tad-doża, kurvi dwar l-effett taż-żmien, eċċ. Kull meta possibbli, għandhom isiru paraguni ma' *data* li tirrelata għal sustanza jew sustanzi b'azzjoni terapewtika simili.
- It-tieni, l-applikant għandu jinvestiga l-effetti potenzjali farmako dinamici mhux desiderabbli fuq funzjonijiet fiżjoloġiċi. Dawn l-investigazzjonijiet għandhom jitwettqu fuq esposizzjonijiet fil-firxa terapewtika antiċipata u ta' fuq. It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri *standard*, għandhom jiġu deskritti fid-dettall sabiex jithallew jiġu riprodotti, u l-investigatur għandu jistabilixxi l-validità tagħhom. Kwalunkwe modifika suspettata ta' tweġibiet li jirriżultaw minn amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza għandha tiġi investigata.

Għall-interazzjoni tal-prodott mediċinali farmako dinamiku, testijiet dwar kombinazzjonijiet ta' sustanzi attivi jistgħu jiġu instigati jew permezz ta' postijiet farmakoloġiċi jew permezz ta' indikazzjonijiet ta' effett terapewtiku. Fl-ewwel każm l-istudju farmako dinamiku għandu juri dawk l-interazzjonijiet, li jistgħu jagħmlu l-kombinazzjoni ta' valur fużu terapewtiku. Fit-tieni każ, meta ġustifikazzjoni xjentifika għall-kombinazzjoni hija mfitxa permezz ta' kontroll terapewtiku, l-investigazzjoni għandha tiddetermina jekk l-effetti mistennija mill-kombinazzjoni jistgħux jintwerew fl-animali, u l-importanza ta' kwalunkwe effetti kollaterali għandha mill-inqas tiġi investigata.

4.2.2. Farmako kinetika

Il-Farmako kinetika tfisser l-istudju tad-destin tas-sustanza attiva, u l-metaboliti tagħha, fl-organizmu, u tkopri l-istudju ta' l-assorbizzjoni, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu (bio trasformazzjoni) u l-*excretion* ta' dawn is-sustanzi.

L-istudju ta' dawn il-fażijiet differenti jista' jsir l-iktar permezz ta' metodi fiżiċi, kimiċi jew possibilmint bijoloġiċi, u bl-osservazzjoni ta' l-attività attwali farmako dinamika tas-sustanza proprja.

Informazzjoni dwar id-distribuzzjoni u l-eliminazzjoni għandha tkun neċessarja fil-każijiet kollha meta din id-*data* hija indispensabbli sabiex jiġi determinat id-dożaġġ għall-bnedimin, u fir-rigward ta' sustanzi kemo terapewtiċi (antibijotiċi eċċ.) u sustanzi li l-użu tagħhom jiddependi fuq l-effetti farmako dinamici tagħhom (e.ċ. agenti djanjostiċi numerużi, eċċ.).

Studji in vitro jistgħu ukoll jitwettqu bil-vantaġġ li jintuża materjal uman għal paragun ma' materjal ta' l-annimali (jiġifieri *protein binding*, metabolizmu, interazzjoni ta' medicina ma' oħra).

Investigazzjoni farmako kinetika tas-sustanzi attivi farmakoloġiċi kollha hija neċessarja. Fil-każ ta' kombinazzjonijiet godda ta' sustanzi magħrufa, li ġew investigati skond id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva, studji farmako kinetiċi ma jistgħux ikunu meħtieġa, jekk it-testijiet ta' tossiċità u sperimentazzjoni terapewtika jiġġustifikaw l-ommissjoni tagħhom.

Il-programm farmako kinetiku għandu jiġi maħsub sabiex jippermetti paragun u estrapolazzjoni bejn annimali u bnedmin.

4.2.3. Tossikoloġija

(a) Tossiċità ta' doża singola

Test ta' tossiċità ta' doża singola għandu jfisser studju kwalitattiv u kwantitattiv ta' reazzjonijiet tossiċi, li jista' jirriżulta minn għoti singoli tas-sustanza jew tas-sustanzi attivi kontenuti fil-prodott mediċinali, fil-proporzjonijiet u l-istat fiżiko kimiku li fih huma preżenti fil-prodott attwali.

It-test ta' tossiċità ta' doża singola għandu jsir skond il-linji gwida rilevanti ppubblikati mill-Aġenzija.

(b) Tossiċità ta' doża ripetuta

Testijiet ta' tossiċità ta' doża ripetuta huma maħsuba sabiex jirrivellaw kwalunkwe bidliet fiżjoloġiċi u/jew anatomo patoloġiċi instigati b'għoti ripetuti tas-sustanza attiva jew kombinazzjoni ta' sustanzi attivi taħt kontroll, u sabiex jiġi determinat kif dawn il-bidliet huma relatati mad-dożaġġ.

Ġeneralment, huwa mixtieq li jitwettqu żewġ testijiet: wieħed qasir, li jsum minn ġimgħatejn sa erba' ġimgħat, u l-iehor għal żmien twil. It-tul ta' dan ta' l-aħhar għandu jiddependi fuq il-kondizzjonijiet ta' użu kliniku. L-iskop tiegħu hu li jiddeskrivi effetti potenzjali avversi li għandha tingħatalhom attenzjoni fi studji kliniċi. Id-durata hija definita fil-linji gwida rilevanti ppubblikati mill-Aġenzija.

(ċ) Ġeno-tossiċità

L-iskopijiet ta' l-istudji ta' potenzjal mutageniku u klastogeniku huwa li jiġu rivelati l-bidliet li sustanza tista' tikakwza fil-materjal ġenetiku ta' individwi jew ta' ċelloli. Sustanzi mutageniċi jistgħu ikunu ta' perikolu għas-saħħa ladarba esposizzjoni għal mutagenu għandha r-riskju li tinstiga mutazzjoni fil-linja tal-germi, bil-possibiltà ta' diżordnijiet li jintirtu, u r-riskju ta' mutazzjonijiet somatiċi inklużi dawk li jwasslu għall-kanċer. Dawn l-istudji huma obbligatorji għal kwalunkwe sustanza ġdida.

(d) Karċinoġeniċità

Testijiet sabiex jiġu rivelati effetti karċinoġeniċi għandhom normalment ikunu meħtieġa:

1. Dawn l-istudji għandhom jitwettqu għal kwalunkwe prodott mediċinali li l-użu kliniku mistenni tiegħu huwa għal perijodu prolongat ta' hajjar ta' pazjent, jew kontinwament jew ripetutament b'mod intermittenti.
2. Dawn l-istudji huma rakkomandati għal xi prodotti mediċinali jekk ikun hemm hsieb dwar il-potenzjal karċinoġenu tagħhom, eż. minn prodott ta' l-istess klassi jew struttura simili, jew minn evidenza fi studji ta' tossiċità b'doża ripetuta.
3. Studji b'komposti ġeno tossiċi inekwivokabbli mhumiex meħtieġa, ladarba huma preżunti li huma karċinoġeni trans-specje, li jimplikaw perikolu għall-bnedmin. Fil-każ li dan il-prodott mediċinali huwa maħsub sabiex jingħata kronikament lil bnedmin fi studju kroniku jista' jkun neċessarju li jiġu ntraċċati effetti tumorigeniċi bikrija.

(e) Tossicità riporduttiva u żviluppanti

Investigazzjoni ta' hsara possibbli ta' funzjoni riproduttiva maskili jew femminili kif ukoll efftti ta' hsara fuq il-proġeni tista' ssir b'testijiet approprijati.

Dawn it-testijiet jinkludu studji ta' effett fuq funzjoni riproduttiva adulta maskili jew femminili, studji ta' effetti tossiċi u teratogeniċi fl-istadji kollha ta' żvilupp mill-konċezzjoni sa maturità sesswali kif ukoll effetti latenti, meta l-prodott mediċinali taht investigazzjoni ingħata lill-mara waqt it-tqala.

L-Ommissjoni ta' dawn it-testijiet għandha tiġi ġustifikata b'mod adegwat.

Skond l-użu indikat tal-prodott mediċinali studji addizzjonali li jindirizzaw l-iżvilupp meta jiġi amministrat il-prodott mediċinali tal-wild jista' jiġi garantit.

Studji embrijo/fetali ta' tossicità għandhom normalment jitwettqu fuq żewġ speċi mammiferi, li wieħed minn għandu jkun ta' xort' ohra minn annimal li jixtarr. Studji perinatali u postnatali għandhom jitwettqu f'mill-inqas speċje waħda. Fil-każ li l-metaboliżmu ta' prodott mediċinali fi speċje partikolari huwa magħruf li huwa simili għal dak fil-bniedem, huwa mixtieq li din l-ispeċje tiġi inkluża. Huwa wkoll mixtieq li xi waħda mill-ispeċje hija l-istess bħal fl-istudji ta' tossicità b'doża ripetuta.

L-istat ta' taġhrif xjentifiku fil-hin meta l-applikazzjoni hija pprezentata għandu jitqies meta jiġi determinat id-dizinn ta' l-istudju.

(f) Tolleranza lokali

L-iskop ta' studji ta' tolleranza lokali huwa li jiġi aċċertat jekk prodotti mediċinali (kemm sustanzi attivi u eċċipjenti) huma tollerati f'siti fil-gisem, li jistgħu jiġu f'kontatt mal-prodott mediċinali bħala riżultat tal-ghoti tiegħu fużu kliniku. L-istrategġija ta' kontroll għandha tkun tali li kwalunkwe effetti mekkaniċi ta' għoti jew azzjonijiet purament fiziko kimiċi jistgħu jiġu distinti minn dawk tossikoloġiċi jew farmako dinamici.

Testing ta' tolleranza lokali għandu jsir bil-preparazzjoni li tiġi żviluppata għal użu mill-bniedem, bl-użu tal-vettura u/jew eċċipjenti fit-trattament tal-grupp(i) ta' kontroll. Sustanzi pożittivi ta' kontrolli/referenza għandhom jiġu inklużi meta neċessarju.

Id-dizinn ta' testijiet ta' tolleranza lokali (għażla ta' speċji, durata, frekwenza u għoti, doži) jiddependit fuq il-problema li għandha tiġi investigata u l-kondizzjonijiet proposti ta' għoti fużu kliniku. Riversibbiltà ta' leżjonijiet lokali għandha titwettaq meta rilevanti.

Studji f'animali jistgħu jiġu sostitwiti b'testijiet in vitro validati sakemm ir-riżultati tat-testijiet huma ta' kwalità u utilità paragunabbli għall-iskop ta' valutazzjoni ta' sigurtà.

Għal kimika applikata lill-gilda (eż. dermali, rettali, vaġinali) il-potenzjal ta' sensitizzazzjoni għandu jiġi vvalutat f'mill-inqas wieħed mis-sistemi tat-test kurrentement disponibbli (il-prova ta' guinea pig jew il-porva lokali tal-*lymph node*).

5. MODULU 5: RAPPORTI TA' STUDJI KLINIĊI

5.1. Il-Format u l-Preżentazzjoni

L-idea ġenerali tal-Modulu 5 hija kif ġej:

- Tabella tal-kontenut għal rapporti dwar studji kliniċi
- Elenkar tabulari ta' l-istudji kliniċi kollha
- Rapporti ta' studji kliniċi
 - *Rapporti ta' Studji bio farmaceutiċi*
 - Rapporti ta' Studji biodisponibbli
 - Rapporti ta' Studju Komparattivi ta' bio disponibbiltà u bio ekwivalenza
 - Rapport ta' Studju dwar Korrelazzjoni *In vitro* - *In vivo*
 - Rapporti ta' metodi bio analitiċi u Analitiċi

- *Rapporti ta' Studji Pertinenti għal Farmako kinetika bl-Użu ta' Bio materjali Umani*
 - Rapporti ta' Studju dwar *Binding* ta' Proteina tal-Plażma
 - Rapporti ta' Studji Epatiċi ta' Metaboliżmu u Interazzjoni
 - Rapporti ta' Studji li Jużaw Bio materjali umani oħra
- *Rapporti ta' Studji Umani Farmako kinetiċi*
 - Farmako kinetika dwar suġġetti b'saħħithom u Rapporti ta' Studju ta' Tolleranza Inizjali
 - Farmako kinetika tal-pazjenti u Rapporti ta' Studju ta' Tolleranza Inizjali
 - Rapporti at' Studju dwar Farmako kinetika tal-Fattur Intrinsiku
 - Rapporti ta' Studju dwar Farmako kinetika tal-Fattur Estrinsiku
 - Rapporti ta' Studju dwar Farmako kinetika tal-Popolazzjoni
- *Rapporti dwar Studji ta' Farmako dinamika Umana*
 - Rapporti at' Studju dwar Farmako dinamika ta' suġġetti b'saħħithom u Farmako kinetika/Farmako dinamika
 - Rapporti ta' Studju ta' Farmako dinamika tal-Pazjenti u Farmako kinetika/Farmako dinamika
- *Rapporti ta' Studju ta' Effikaċja u Sigurtà*
 - Rapporti ta' Studju ta' Studji Kliniċi Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Dikjarata
 - Rapporti ta' Studju ta' Stji Kliniċi Mhux kontrollati
 - Rapporti ta' Analizi ta' *Data* minn Iktar minn Studju Wiehed li jinkludu kwalunkwe analizi formali integrati, meta analizi u analizi ta' *bridging*
 - Rapporti oħra ta' studju
- *Rapporti ta' Esperjenza Post tqegħid fis-suq*
- Referenzi għal Litteratura

5.2. **Kontenut: principji u htigiet bażiċi**

Attenzjoni speċjali għandha tinghata lill-elementi magħżula li ġejjin.

- (a) Id-dettallji kliniċi li għandhom jiġu pprovduti skond l-Artikoli 8(3)(i) u 10 (1) għandhom jippermettu li tiġi fformata opinjoni b'bażi tajba u speċifikament valida dwar jekk il-prodott mediċinali jissodisfax il-kriterji li jirregolaw l-ghoti ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq. B' konsegwenza, htieġa essenzjali hija li r-riżultati tal-provi kliniċi kolha għandhom jiġu kkomunikati, kemm dawk favorevoli kif ukoll dawk mhux favorevoli.
- (b) Provi kliniċi għandhom dejjem ikunu preċeduti minn testijiet farmakoloġiċi u tossikoloġiċi adegwati, mwettqa fuq annimali skond il-htigiet tal-Modulu 4 ta' dan l-Anness. L-investigatur għandu jsir jaf il-konkluzjonijiet ifassla minn studji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi u b'hekk l-applikant għandu jipprovdi mill-inqas bil-*brochure* ta' l-investigatur, li jikkonsisti fl-informazzjoni rilevanti kollha magħrufa qabel il-bidu ta' prova klinika inkluż *data* kimika, farmaċewtika u bijoloġika, tossikoloġika, farmako kinetika u farmako dinamika f'annimali u r-riżultati ta' provi kliniċi iktar bikrija, b'*data* adegwata sabiex tiġi ġġustifikata n-natura, l-iskala u d-durata tal-prova proposta; ir-rapporti kompleti farmakoloġiċi u tossikoloġiċi għandhom jiġu pprovduti fuq talba. Għal materjali ta' oriġini umana jew mill-annimali, il-mezzi kollha disponibbli għandhom jintużaw sabiex tiġi assigurata sigurtà minn trażmissjoni ta' aġenti infettivi qabel il-bidu tal-prova.

- (c) Titolari ta' awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq għandhom jirrangaw għal dokumenti kliniċi essenzjali tal-prova (inklużi fromoli ta' rapporti tal-każijiet) ta' xort' oħra minn fajls mediċi tas-suġġett, li għandhom jinżammu mis-sidien tad-*data*:

- għal mill-inqas 15-il sena wara l-kompletazzjoni jew l-iskontinwità tal-prova,
- jew għal mill-inqas sentejnt wara l-ghoti ta' l-aħħar awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq fil-Komunità Ewropea u meta ma hemm ebda applikazzjonijiet pendenti jew kontemplati għal tqeghid fis-suq fil-Komunità Ewropea,
- jew għal mill-inqas sentejn wara skontinwità formali ta' żvilupp kliniku tal-prodott investigazzjonali.

Il-Fajls mediċi tas-suġġett għandhom jinżammu skond il-leġislażżjoni applikabbli u skond il-perjodu massimu permess mill-isptar, mill-istituzzjoni jew mill-prattika privata.

Id-dokumenti jistgħu jinżammu għal perjodu itwal, madankollu, jekk mehtieg mill-htigiet regolatorji applikabbli jew bi ftehim ma' l-isponsor. Hija r-responsabbiltà ta' l-isponsor li jinforma lill-isptar, lill-istituzzjoni jew lill-prattika dwar meta dawn id-dokumenti ma jehtiegux iktar jinżammu.

L-isponsor jew sid iehor tad-*data* għandu jżomm id-dokumentazzjoni l-oħra kollha li tappartjeni għall-prova sakemm il-prodott huwa awtorizzat. Din id-dokumentazzjoni għandha tinkludi: il-protokoll li jinkludi r-razjonali, l-miri u d-dizinn statistiku u l-metodologija tal-prova, bil-kondizzjonijiet li tahtom jitwettaq u jigi amministrat, u dettalji tal-prodott investigazzjonali, tal-prodott mediċinali ta' referenza u/jew tal-plaċebo użat; proċeduri *standard* ta' operazzjoni; l-opinjoni kollha bil-miktub dwar il-protokoll u l-proċeduri; il-*brochure* ta' investigazzjoni; fromoli ta' raporti tal-każijiet dwar kull suġġett tal-prova; rapporti finali; ċertifikat(i) ta' verifika, jekk disponibbli. Ir-rapport finali għandu jinżamm mill-isponsor jew mis-sid sussegwentim għal hames snin wara li l-prodott mediċinali ma jkunx iktar awtorizzat.

B'żieda għal provi kondotti fil-Komunità ewropea, it-titolari ta' l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jagħmel kwalunkwe arrangamenti addizzjonali għall-arkivju tad-dokumentazzjoni skond id-disposizzjonijiet tad-Direttiva 2001/20/KE u l-implimentazzjoni ta' linji gwida dettaljati.

Kwalunkwe bidla fis-sidien tad-*data* għandha tiġi dokumentata.

Id-*data* u d-dokumenti kollha għandhom ikunu magħmula disponibbli jekk mitluba minn awtoritajiet rilevanti.

- (d) Id-dettallji ta' kull prova klinika għandhom jikkontjenu dettall suffiċjenti sabiex jippermettu li jsir gudizzju oġġettiv:

- il-protokoll, li jinkludi r-razjonal, il-miri u d-dizinn statistiku u l-metodologija tal-prova, bil-kondizzjonijiet li tahtom huma mwettqa u amministrati, u dettalji tal-prodott mediċinali investigazzjonali wżat
- ċertifikat(i) ta' verifika, jekk disponibbli
- il-lista ta' investigatur(i), u kull investigatur għandu jagħti ismu, l-indirizz, l-appuntamenti, il-kwalifiki u dmirijiet kliniċi, jiddikjara meta l-prova twettqet u jiġbor l-informazzjoni fir-rigward ta' kull pazjent individwalment, li jinkludi formoli ta' rapporti ta' każijiet dwar kull suġġett tal-prova.
- rapport finali ffirjal mill-investigatur u għa; provi multi ċentriċi, mill-investigaturi kollha jew mill-investigatur (prinċipali) ta' kordinazzjoni.

- (e) Id-dettallji ta' provi kliniċi msemmija fuq għandhom jintbghatu lill-awtoritajiet kompetenti. Madankollu, bi ftehim ma' l-awtoritajiet kompetenti, l-applikant jista' jhalli barra parti minn din l-informazzjoni. Dokumentazzjoni kompleta għandha tingħata fuq talba.

L-investigatur għandu, fil-konkluzjonijiet tiegħu dwar evidenza sperimentali, jesprimi opinjoni dwar is-sigurtà tal-prodott taht kondizzjonijiet normali ta' użu, it-tolleranza tiegħu, l-effiċjenza tiegħu u kwalunkwe informazzjoni utli li tirrelata għal indikazzjonijiet u kontra indikazzjonijiet, dożaġġ u durata medja tat-trattament kif ukoll kwalunkwe prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu tul it-trattament u s-sintomi kliniċi ta' dożaġġ żejjed. Fir-rappurtar tar-riżultati ta' studju multi ċentriku, l-investigatur prinċipali għandu, fil-konkluzjonijiet tiegħu, jesprimi opinjoni dwar is-sigurtà u l-effiċjenza tal-prodott mediċinali investigazzjonali għan-nom taċ-ċentri kolha.

- (f) L-osservazzjonijiet kliniċi għandhom jingabru fil-qosor għal kull prova u jindikaw:
- 1) in-numru u s-sess tas-suġġetti ttrattati;
 - 2) l-għażla u d-distribuzzjoni ta' età tal-gruppi ta' pazjenti li qeghdin jiġu investigati u t-testijiet komparattivi;
 - 3) in-numru ta' pazjenti rtirati b'mod prematur mill-provi u r-raġunijiet għal dan l-irtirar;
 - 4) meta provi kkontrollati twettqu taht il-kondizzjonijiet ta' hawn fuq, jekk il-grupp ta' kontroll:
 - ma rċieva ebda trattament
 - irċieva placebo
 - irċieva prodott mediċinali ieħor ta' effett magħruf
 - irċieva trattament ta' xort' oħra minn terapija li tuża prodotti mediċinali
 - 5) il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi osservati;
 - 6) dettalji li jikkonċernaw pazjenti li jistgħu ikunu friskju miżjud, eż. anzjani, tfal, nisa waqt it-tqala jew il-mestruazzjoni, jew li l-kondizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom teħtieġ konsiderazzjoni speċjali;
 - 7) parametri jew kriterji ta' valutazzjoni ta' effiċjenza u r-rizultati f'termini ta' dawn il-parametri;
 - 8) valutazzjoni statistika tar-rizultati meta dan huwa meħtieġ mid-dizinn tal-provi u mill-fatturi varjabbli involuti.
- (g) B'zieda, l-investigatur għandu dejjem jindika l-osservazzjonijiet tiegħu dwar:
- 1) kwalunkwe sinjali ta' abitwazzjoni, dipendenza jew diffikultà biex pazjenti jaqtgħu il-prodott mediċinali;
 - 2) kwalunkwe interazzjonijiet li ġew osservati ma' prodotti mediċinali oħra mogħtija b'mod konkomitanti;
 - 3) il-kriterji tad-determinazzjoni ta' l-eskużjoni ta' ċerti pazjenti mill-provi;
 - 4) kwalunkwe mwiet li seħhew tul il-prova jew fil-perjodu ta' *follow up*.
- (h) Dettallji li jikkonċernaw kombinazzjoni ġdida ta' sustanzi mediċinali għandhom ikunu identiċi għal dawk meħtieġa għal prodotti mediċinali ġodda u għandhom jissostanzjaw is-sigurtà u l-effiċjenza tal-kombinazzjoni.
- (i) Omissjoni totali jew parzjali ta' *data* għandha tiġi spjegata. Fil-każ li jseħħu rizzultati mhux mistennija tul il-provi, testijiet ulterjuri pre kliniċi tossikoloġiċi u farmakoloġiċi għandhom jitwettqu u jiġu riveduti.
- (j) Fil-każ li l-prodott mediċinali huwa maħsub għal amministrazzjoni għal żmien twil, għandhom jingħataw dettalji ta' kwalunkwe modifika ta' l-azzjoni farmakoloġika wara amministrazzjoni ripetuta, kif ukoll l-istabbiliment ta' dożaġġ għal żmien twil.

5.2.1. *Rapporti ta' studji bio farmaċewtiċi*

Rapporti ta' studju ta' bio disponibbiltà, bio disponibbiltà komparattiva, rapporti ta' studju dwar bio ekwivalenza, rapporti dwar studju ta' korrelazzjoni *in vitro* u *in vivo*, u metodi bio analitiċi u analitiċi għandhom jiġu pprovduti.

B'zieda, stima ta' bio disponibbiltà għandha ssir meta neċessarju sabiex tintwera bio ekwivalenza għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Artikolu 10(1)(a).

5.2.2. *Rapporti ta' studji pertinenti għal farmako kinetika bl-użu ta' bio materjali umani*

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness, bio materjali umani għandhom ifissru kwalunkwe proteini, ċelloli, tessuti u materjali relatati derivati minn fonti umani li jintużaw *fin vitro* u *ex vivo* sabiex jiġu stmati l-proprietajiet farmako kinetiċi ta' sustanzi ta' mediċini.

F'dan ir-rigward, rapporti ta' studju *binding* dwar proteina tal-plażma, studji ta' metabolizmu epatiku u sustanzi attivi u studji li jużaw bio materjali umani oħra għandhom jiġu pprovduti.

5.2.3. *Rapporti ta' studji umani farmako kinetiċi*

(a) Il-karatteristiċi farmako kinetiċi li ġejjin għandhom jiġudeskritti:

- assorbiment (rata u limitu),
- distribuzzjoni,
- metabolizmu,
- excretion.

Fatturi kliniċi sinifikanti li jinkludu l-implikazzjoni tad-*data* kinetika għar-reġimen ta' dożaġġ speċjalment għal pazjenti taht riskju, u d-differenzi bejn speċje umana u ta' l-animali wċati fi studji pre kliniċi, għandhom jiġu deskritti.

B'zieda ma' studji *standard* farmako kinetiċi ta' kampjuni multipli, analiżi farmako kinetiċi ta' popolazzjoni bbażati fuq kampjunar spars tul studji kliniċi jistgħu ukoll jindirizzaw mistoqsijiet dwar kontribuzzjonijiet ta' fatturi intrinsiċi u estrinsiċi għall-varjabbiltà fir-relazzjoni ta' twegiba fid-doża farmako kinetika. Rapporti ta' studji ta' tolleranza farmako kinetika u inizjali f'sugġetti b'saħħithom u f'pazjenti, rapporti ta' studji farmako kinetiċi għall-istima ta' effetti ta' fatturi intrinsiċi u estrinsiċi, u rapporti ta' studji ta' popolazzjon farmako kinetiċi għandhom jiġu pprovduti.

(b) Fil-każ li l-prodott mediċinali għandu normalment jiġi amministrat b'mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali oħra, għandhom jingħataw dettallji ta' testijiet kongunti ta' amministrazzjoni mwettqa sabiex tintwera modifika possibbli ta' l-azzjoni farmakoloġika.

Interazzjonijiet farmako kinetiċi bejn is-sustanza attiva u prodotti mediċinali jew sustanzi oħra għandhom jiġu investigati.

5.2.4. *Rapporti ta' studji umani farmako dinamici*

(a) L-azzjoni farmako dinamika korrelata ma' l-effiċjenza għandha tintwera li tinkludi:

- ir-relazzjoni ta' reazzjoni għad-doża u l-hin tagħha,
- ġustifikazzjoni għad-dożaġġ u għall-kondizzjonijiet ta' amministrazzjoni,
- il-mod ta' azzjoni, jekk possibbli.

L-azzjoni farmako dinamika mhux relatata ma' l-effiċjenza għandha tiġi deskritta.

Id-dimostrazzjoni ta' effetti farmako dinamici fil-bnedmin m'għandhiex fiha nfisha tkun suffiċjenti sabiex jiġu ġustifikati konkluzjonijiet li jirrigwardaw kwalunkwe effett terapewtiku partikolari potenzjali.

- (b) Fil-każ li l-prodott mediċinali għandu normalment jiġi amministrat b'mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali oħra, għandhom jinghataw dettallji ta' testijiet kongunti ta' amministrazzjoni mwettqa sabiex tintwera modifika possibbli ta' l-azzjoni farmakoloġika.

Interazzjonijiet farmako dinamici bejn is-sustanza attiva u prodotti mediċinali jew sustanzi oħra għandhom jiġu investigati.

5.2.5. *Rapporti ta' studji ta' effiċjenza u sigurtà*

5.2.5.1. *Rapporti ta' studju ta' Studji Klinici Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Dikjarata*

In generali, provi klinici għandhom isiru bhala 'provi klinici kkontrollati' jekk possibbli, saltwarji u approprijati versus il-placebo u versus prodott mediċinali stabbilit ta' valur terapewtiku ippruvat; kwalunkwe diċinn ieħor għandu jiġi ġustifikat. It-trattament tal-gruppi ta' kontroll ivarja minn każ għal każ u jiddependi wkoll fuq konsiderazzjonijiet etici u ż-zona terapewtika; għalhekk jista', f'xi każijiet, ikun iktar pertinenti li tiġi pparagunata l-effiċjenza ta' prodott mediċinali ġdid ma' dik ta' prodott mediċinali ta' valur terapewtiku ippruvat iktar milli ma' l-effett tal-placebo.

- (1) Sa fejn possibbli, u partikolarment fi provi meta l-effett tal-prodott ma jistax jitkejjel b'mod oġġettiv, għandhom jittiehdu passi sabiex jiġi evitat preġudizzju, inkluzi metodi ta' saltwarjetà u *blinding*.
- (2) Il-protokoll tal-prova għandu jinkludi deskrizzjoni dettaljata tal-metodi statistiċi li għandhom jintużaw, in-numru u r-raġunijiet għall-inkluzjoni ta' pazjenti (inkluzi kalkoli tas-sahha tal-prova), il-livell ta' sinifikanza li għandha tintuża u deskrizzjoni ta' l-unità statistika. Miżuri mehuda sabiex jiġi evitat preġudizzju, partikolarment metodi ta' saltwarjetà, għandhom jiġu dokumentati. L-Inkluzjoni ta' numru kbir ta' suġġetti fi prova m'għandhiex titqies bhala sostitut adegwat għal prova kkontrollata tajjeb.

Id-*data* ta' sigurtà għandha tiġi riveduta u tiehu kont ta' linji gwida ppubblikati mill-Kummissjoni, b'attenzjoni partikolari għal avvenimenti li jirriżultaw f'bidliet ta' doża jew htieġa għal medikazzjoni konkomitanti, avvenimenti kuntrarji serji, avvenimenti li jirriżultaw f'irtirar, u mwiet. Kwalunkwe pazjent jew gruppi ta' pazjenti friskju miżjud għandhom jiġu identifikati u attenzjoni partikolari tinghata lil pazjenti potenzjalment vulnerabbli li jistgħu ikunu preżenti f'numri żgħar, eż. tfal, nisa tqal, anzjani dghajfa, nies b'anormaltazjiet immarkati ta' metabolizmu jew *excretion* eċċ. L-implikazzjoni tal-valutazzjoni ta' sigurtà għall-utilitazjiet possibbli tal-prodott mediċinali għandha tiġi deskritta.

5.2.5.2. *Rapporti ta' studju ta' rapporti mhux kontrollati ta' studji klinici ta' analiżi ta' data minn iktar minn studju wiehed u rapporti oħra ta' studju kliniku*

Dawn ir-rapporti għandhom jiġu pprovduti.

5.2.6. *Rapporti ta' esperjenza post tqegħid fis-suq*

Fil-każ li l-prodott mediċinali huwa diġà awtorizzat f'pajjiżi terzi, għandha tinghata informazzjoni fir-rigward ta' reazzjonijiet kuntrarji tal-prodott mediċinali kkonċernat u prodotti mediċinali li jikkontjenu l-istess sustanza(i) attiva(i), fir-rigward tar-rati ta' użu jekk possibbli.

5.2.7. *Formoli ta' rapporti ta' każijiet u elenki ta' pazjenti individwali*

Meta sottomessi skond il-Linja gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija, formoli ta' rapporti ta' każijiet u elenki ta' *data* ta' pazjenti individwali għandhom jiġu pprovduti u ppreżentati fl-istess ordni bhal rapporti ta' studju kliniku u indikati skond l-istudju.

PARTI II

DOSSIERS U HTIĠIET SPEĊIFIĊI TA' AWTORIZZAZZJONI GĦAL TQEGHID FIS-SUQ

Xi prodotti mediċinali jipprezentaw fatturi speċifiċi li uma tali li l-htiġiet kollha tad-*dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq kif stabbilit fil-Parti I ta' dan l-Anness jehtieg li jigu adattati. Sabiex jittiehed kont ta' dawn is-sitwazzjonijiet partikolari, prezentazzjoni approprijata u adattata għandha tiġi segwita mill-applikanti.

1. UŻU MEDIĊINALI STABBILIT TAJJEB

Għal prodotti mediċinali li s-sustanza(i) attiva tagħhom għandha/għandhom 'użu stabbilit tajjeb' kif imsemmi fl-Artikolu 10(1)(a)(ii), b'effiċjenza rikonoxxuta u livell aċċettabbli ta' sigurtà, ir-regoli speċifiċi li ġejjin għandhom japplikaw.

L-applikant għandu jissottometti l-Moduli 1, 2 u 3 kif deskritt fil-parti I ta' dan l-Anness.

Għall-Moduli 4 u 5, bibliografija xjentifika dettaljata għandha tindirizza karatteristiċi mhux kliniċi u kliniċi.

Ir-regoli speċifiċi li ġejjin għandhom japplikaw sabiex jintwera l-użu mediċinali stabbilit tajjeb:

(a) Fatturi li għandhom jitqiesu sabiex jiġi stabbilit użu mediċinali stabbilit tajjeb ta' kostitwenti ta' prodotti mediċinali huma:

- l-ħin li tulu ġiet użata sustanza,
- aspetti kwantitattivi ta' l-użu tas-sustanza,
- il-grad ta' interess xjentifiku fl-użu tas-sustanza (rifless fil-litteratura xjentifika ppubblikata) u
- il-koerenza ta' stimi xjentifiċi.

Għalhekk perjodi differenti ta' żmien jistgħu ikunu neċessarji sabiex jiġi stabbilit l-użu stabbilit tajjeb ta' sustanzi differenti. Fi kwalunkwe każ, madankollu, il-perjodu ta' żmien mehtieg sabiex jiġi stabbilit użu mediċinali stabbilit tajjeb ta' kostitwent ta' prodott mediċinali m'għandux ikun inqas minn għaxar snin mill-ewwel użu sistematiku u dokumentat ta' dik is-sustanza bħala prodott emdiċinali fil-Komunità.

(b) Id-dokumentazzjoni sottomessa mill-applikant għandha tkopri l-aspetti kollha ta' l-istima ta' sigurtà u/jew effiċjenza u għandha tinkludi jew tirreferi għal revizjoni tal-litteratura rilevanti, b'kont mehud ta' studji qabel u wara t-tqeghid fis-suq u litteratura xjentifika ppubblikata li tikkonċerna esperjenza fil-forma ta' studji epidemoloġiċi u b'mod partikolari ta' studji epidemoloġiċi komparattivi. Id-dokumentazzjoni kollha, kemm favorevoli kif ukoll mhux favorevoli, għandha tiġi kkomunikata. Fir-rigward tad-disposizzjonijiet dwar 'użu mediċinali stabbilit tajjeb' huwa b'mod partikolari neċessarju li jiġi kkjarifikat li 'referenza biografika' għal fonti ohra ta' evidenza (studji wara t-tqeghid fis-suq, studji epidemoloġiċi, eċċ.) u mhux biss *data* relatata għal testijiet u provi jistgħu iservu bħala prova valida ta' sigurtà u effiċjenza ta' prodott fil-każ li applikazzjoni tispjega u tiġġustifika l-użu ta' dawn il-fonti ta' informazzjoni b'mod soddisfaċenti.

(c) Attenzjoni partikolari għandha tingħata lil kwalunkwe informazzjoni nieqsa u għandha tingħata ġustifikazzjoni għalhekk wirja ta' livell aċċettabbli ta' sigurtà u/jew effiċjenza tista' tiġi sostnuta għalkemm xi studji għadhom nieqsa.

(d) Ir-revizjonijiet mhux kliniċi u/jew kliniċi għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kwalunkwe *data* sottomessa li tikkonċerna prodott differenti mill-prodott maħsub għat-tqeghid fis-suq. Għandu jsir ġudizzju dwar jekk il-prodott studjat jista' jiġi kkunsidrat bħala simili għall-prodott, li għalih applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq saret minkejja d-differenzi eżistenti.

(e) Esperjenza post tqeghid fis-suq ma' prodotti ohra li jikkontjenu l-istess kostitwenti hija ta' importanza partikolari u applikanti għandhom jagħmlu enfasi speċjali fuq din il-kwistjoni.

2. PRODOTTI MEDICINALI ESSENZJALMENT SIMILI

- (a) Applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1) (a) (i) (prodotti essenzjalment simili) għandhom jikkontjenu *d-data* deskritta fil-Moduli 1, 2 u 3 tal-Parti I ta' dan l-Anness sakemm l-applikant ikun ingħata l-kunsens att-titolari ta' l-awtorizzazzjoni oriġinali għal tqeghid fis-suq sabiex jirreferi b'mod inkroċjat għall-kontenut tal-Moduli 4 u 5 tiegħu.
- (b) Applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1) (a) (iii) (prodotti essenzjalment simili jiġifieri ġeneriċi) għandhom jikkontjenu *d-data* deskritta fil-Moduli 1, 2 u 3 tal-Parti I ta' dan l-Anness flimkien ma' *data* li turi bio disponibbiltà u bio ekwivalenza mal-prodott medikinali oriġinali sakemm dan ta' l-aħħar mhux prodott biologiku medikinali (ara l-Parti II, 4 prodotti bioloġiċi medikinali simili).

Għal dawn il-prodotti ir-reviżjonijiet/gabriet fil-qosor mhux kliniċi/kliniċi għandhom partikolarment jiffukaw fuq l-elementi li ġejjin:

- il-bażijiet għal dikjarazzjoni ta' similarità essenzjali;
- gabra fil-qosor ta' impuritatiet preżenti flottijiet tas-sustanza(i) attiva(i) kfi ukoll dawk tal-prodott medikinali lest (u meta rilevanti prodotti ta' dekomposizzjoni li jirriżultaw tul il-ħażna) kif propost għal użu fil-prodott li għandu jitqiegħed fis-suq fl-imkien ma' valutazzjoni ta' dawn l-impuritatiet;
- valutazzjoni ta' l-istudji ta' bio ekwivalenza jew ġustifikazzjoni għaliex studji ma sarux fir-rigward tal-linja gwida dwar 'Investigazzjoni ta' Bio disponibbiltà u Bio ekwivalenza';
- aġġornament ta' litteratura ppubblikata rilevanti għas-sustanza u għall-applikazzjoni preżenti. Jista' jkun aċċettabbli għal artikoli f'ġurnali ta' 'reviżjoni tal-pari' li jiġu annotati għal dan l-iskop;
- kwalunkwe dikjarazzjoni fil-gabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodotti mhux magħrufa minn jew miġnha mill-proprietajiet tal-prodott medikinali u/jew il-grupp terapewtiku tiegħu għandha tiġi dsikussa fir-reviżjonijiet/gabriet fil-qosor mhux kliniċi/kliniċi u sostanzjata mill-litteratura ppubblikata u/jew studji addizzjonali.
- jekk applikabbi, *data* addizzjonali sabiex tintwera evidenza dwar l-ekwivalenza ta' proprjetajiet ta' sigurtà u effiċjenza ta' minerali, esteri jew derivattivi differenti ta' sustanza attiva awtorizzata għandha tiġi pprovduta mill-applikant meta jiddikjara similarità essenzjali.

3. DATA ADDIZZJONALI MEHTIEĠA F'SITWAZZJONIJIET SPEĊIFIĊI

Meta s-sustanza attiva ta' prodott medikinali essenzjalment simili tikkontjeni l-istess frazzjoni terapewtika bħall-prodott oriġinali awtorizzat assoċjat ma' kumpless/derivattivi minerali/esteru differenti evidenza li ma hemm ebda bidla fil-farmako kinetiċi tal-frazzjoni, farmako dinamici u/jew f'tossicità li jista' jbidel il-profil ta' sigurtà/effiċjenza għandha tintwera. Jekk dan ma jkunx il-każ, din l-assoċjazzjoni għandha tiġi kkunsidrata bħala sustanza attiva ġdida.

Meta prodott medikinali huwa mahsub għal użu terapewtiku differenti jew ipprezentat f'forma farmaceutika differenti jew li għandu jingħata b'mezzi differenti jew f'dozi differenti jew b'pożoloġija differenti, ir-riżultati ta' testijiet approprijati tossikoloġiċi u farmakoloġiċi u/jew ta' provi kliniċi għandhom jingħataw.

4. PRODOTTI MEDICINALI SIMILI BIOLOĠIĊI

Id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 10(1)(a) (iii) jistgħu ma jkunux suffiċjenti fil-każ ta' prodotti bioloġiċi medikinali. Fil-każ li l-informazzjoni mehtieġa fil-każ ta' prodotti essenzjalment simili (ġeneriċi) ma jippermettix li tintwera n-natura simili ta' zewġ prodotti bioloġiċi medikinali, *data* addizzjonali, b'mod partikolari, il-profil tossikoloġiku u kliniku għandha tingħata.

Meta prodott biologiku medikinali kif definit fil-Parti I, il-paragrafu 3.2 ta' dan l-Anness, li jirreferi għal prodott medikinali oriġinali li ingħata awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq fil-Komunità, huwa sottomess għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq minn applikant indipendenti wara l-iskadenza ta' perjodu ta' protezzjoni ta' *data*, l-approċċ li ġej għandu jiġi applikat.

- Informazzjoni li għandha tiġi fornita m'għandhiex tkun limitata għall-Moduli 1, 2 u 3 (*data* farmaċewtika, kimika u bioloġika), ssupplimentata b'*data* ta' bio ekwivalenza u bio disponibbiltà. It-tip u l-ammont ta' *data* addizzjonali (jiġifieri *data* klinika tossikoloġika u oħra mhux klinika u klinika approprijata) għandhom jiġu determinati fuq bażi ta' każ b'każ skond il-linji gwida xjentifiċi rilevanti.
- Minhabba d-diversità ta' prodotti mediċinali bioloġiċi, il-htieġa għal studji identifikati previsti fil-Moduli 4 u 5 għandha tkun meħtieġa mill-awtorità kompetenti, b'kont meħud tal-karatteristika speċifika ta' kull prodott mediċinali individwali.

Il-prinċipji ġenerali li għandhom jiġu applikatu huma indirizzati flinja gwida li tiegħu kont tal-karatteristiċi tal-prodott mediċinali bioloġiku kkonċernat ippubblikat mill-Aġenzija. Fil-każ li l-prodott mediċinali oriġinarjament awtorizzat għandu iktar minn indikazzjoni waħda l-effiċjenza u s-sigurtà tal-prodott mediċinali dikjarat li huwa simili għandhom jiġu ġustifikati jekk neċessarju, murija separatament għal kull waħda mill-indikazzjonijiet dikjarati.

5. PRODOTTI MEDIĊINALI TA' KOMBINAZZJONI FISSA

Applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1)(b) għandhom jirrelataw għal prodotti mediċinali godda ta' mill-inqas żewġ sustanzi attivi mhux preċedement awtorizzati bhala prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa.

Għal dawk l-applikazzjonijiet *dossier* komplet (Moduli 1 sa 5) għandu jiġi pprovdut għall-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa. Meta applikabbli, informazzjoni li tirrigwarda s-siti ta' fabbrikazzjoni u l-aġenti avventizi, għandha tiġi pprovduta valutazzjoni ta' sigurtà.

6. DOKUMENTAZZJONI GĦAL APPLIKAZZJONIJIET F'ĊIRKOSTANZI EĊĊEZZJONALI

Meta, kif previst fl-Artikolu 22, l-applikant jista' jru li ma jistax jipprovdi *data* komprensiva dwar l-effiċjenza u s-sigurtà taht kondizzjonijiet normali ta' użu, minhabba:

- l-indikazzjonijiet li għalihom il-prodott in kwistjoni huwa mahsub isehhu daqshekk rament li l-applikant ma jistax raġjonevolment ikun mistenni jipprovdi xieħda komprensiva, jew
- fl-istat preżenti ta' taġrif xjentifiku, informazzjoni komprensiva ma tista xtiġi provduta, jew
- kien ikun kuntrarju għal prinċipji ġeneralment aċċettati ta' etika medika li tingabar din l-informazzjoni,

awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq tista' tingħata soġġett għal ċerti obbligi speċifiċi.

Dawn l-obbligi jstgħu jinkludu dan li ġej:

- l-applikant għandu jimla programm identifikat ta' studji f'perjodu ta' żmien speċifikat mill-awtorità kompetenti, li r-riżultati tiegħu għandhom jiffurmaw il-baži ta' stima mill-ġdid tal-profil ta' benefiċċju/riskju,
- il-prodott mediċinali in kwistjoni jista' jiġi fornit bi preskrizzjoni medika biss u jista' f'ċerti każijiet jingħata biss taht sorveljanza medika stretta, possibbilment fi sptar u fil-każ ta' radjo farmaċewtika, minn persuna awtorizzata,
- il-fuljett mal-pakkett u kwalunkwe informazzjoni medika għandha tiġbed l-attenzjoni tal-prattikant mediku għall-fatt li d-dettallji disponibbli li jikkonċernaw il-prodott mediċinali in kwistjoni għandhom inadegwati f'ċerti aspetti speċifikati.

7. APPLIKAZZJONIJIET IMHALLTA TA' AWTORIZZAZZJONI GĦAL TQEGĦID FIS-SUQ

Applikazzjonijiet imhallta ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandhom ifissru *dossiers* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq meta l-Modulu 4 u/jew 5 jikkonsisti f'kombinazzjoni ta' rapporti ta' studji limitati mhux kliniċ u/jew kliniċi mwettqa mill-applikant u ta' referenzi bibliografiċi. Il-Moduli l-oħra kollha huma skond l-istruttura deskritta fil-Parti I ta' dan l-Anness. L-awtorità kompetenti għandha taċċetta l-format propost ippreżentat mill-applikant fuq baži ta' każ b'każ.

PARTI III

PRODOTTI MEDIĊINALI PARTIKOLARI

Din il-Parti tistabilixxi tliet speċifiċi relatati man-natura ta' prodotti mediċinali identifikati.

1. PRODOTTI BIOLOĠIĊI MEDIĊINALI

1.1. **Prodott mediċinali derivat mill-plażma**

Għal prodotti mediċinali derivati minn demm uman jew mill-plażma u b'deroga mid-disposizzjonijiet tal-Modulu 3, il-htigiet tad-*dossier* imsemmija f' 'Informazzjoni relatata mal-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati', għal materjali ta' introduzzjoni magħmula minn demm/plażma umana jistgħu jiġu sostitwiti minn Master Fajl ta' Plażma ċertifikat skond din il-Parti.

(a) **Prinċipji**

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness:

- Plażma *Master File* għandu jfisser dokumentazzjoni awtonoma, li hija separata mid-*dossier* għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li jipprovi l-informazzjoni dettaljata rilevanti kollha dwar il-karatteristiċi tal-plażma umana intiera wżati bhala materjal ta' introduzzjoni u/jew materjal mhux ipproċessat għall-fabbrikazzjoni ta' frazzjonijiet sub/intermedji, kostitwenti ta' l-eċċipjent u sustanza(i) attiva, li huma parti minn prodotti mediċinali jew apparat mediku msemmi fid-Direttiva 2000/70/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-16 ta' Novembru 2000 li jemenda d-Direttiva tal-Kunsill 93/42/KE fir-rigward ta' apparat mediku li jinkorpora derivativi stabbli ta' demm uman jew plażma umana ⁽¹⁾.
- Kull ċentru jew stabbiliment għal frazzjonament/ipproċessar ta' plażma umana għandu jipprepara u jżomm aġġornat sett ta' informazzjoni rilevanti dettaljata msemmija fil-*Master File* tal-Plażma.
- Il-*Master File* tal-Plażma għandu jiġi sottomess lill-Aġenzija jew lill-awtorità kompetenti mill-applikant għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew lit-titolari ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq. Meta l-applikant għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew it-titolari għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ivarja mit-titolari tal-*Master File* tal-Plażma, il-*Master File* tal-Plażma għandu jkun magħmul disponibbli lill-applikant jew lit-titolari għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għal sottomissjoni lill-awtorità kompetenti. Fi kwalunkwe każ, l-applikant jew it-titolari għa awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jiehu responsabbiltà għall-prodott mediċinali.
- L-awtorità kompetenti li tkun qiegħda tivvaluta l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandha tistenna lill-Aġenzija sabiex tohroġ iċ-ċertifikat qabel ma tiddeċiedi dwar l-applikazzjoni.
- Kwalunkwe *dossier* għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li jikkontjeni kostitwent uman derivat mill-plażma għandu jirreferi għall-*Master File* tal-Plażma li jikkorrispondi għall-plażma użata bhala materjal ta' introduzzjoni/mhux ipproċessat.

(b) **Il-Kontenut**

Skond id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 109, kif emendat bid-Direttiva 2002/98/KE, li jirreferi għall-htigiet għal donaturi u t-*testing* ta' donazzjonijiet, il-*Master File* tal-Plażma għandu jinkludi informazzjoni dwar il-plażma wżata bhala materjal ta' introduzzjoni/mhux ipproċessat, b'mod partikolari:

(1) L-Orìġini tal-Plażma

- (i) informazzjoni dwar ċentri jew stabbilimenti li fihom isir il-ġbir ta' demm/plażma, inkluża ispezzjoni u approvazzjoni, u *data* epidemologika dwar infezzjonijiet trażmessibbli fid-demm.
- (ii) informazzjoni dwar ċentri jew stabbilimenti li fihom *it-testing* ta' donazzjonijiet u *pools* ta' plażma jitwettaq, inkluża ispezzjoni u status ta' approvazzjoni.
- (iii) kriterji ta' selezzjoni/esklużjoni għal donaturi ta' demm/plażma.
- (iv) sistema fis-seħh li tippermetti li l-passaġġ mehud minn kull donazzjoni jiġi ntraċċat mill-kollezzjoni ta' demm/plażma lejn prodotti lesti u viċi versa.

(2) Kwalità u sigurtà tal-plażma

- (i) konformità mal-Monografi ta' Farmakopea Ewropea.
- (ii) *testing* ta' donazzjonijiet ta' demm/plażma u *pools* għal aġenti ta' infezzjoni, inkluża informazzjoni dwar metodi ta' test u, fil-każ ta' *pools* ta' plażma, *data* ta' validazzjoni dwar *it-testijiet* użati.
- (iii) karatteristiċi tekniċi ta' boroż għall-ġbir ta' demm u plażma, inkluża informazzjoni dwar soluzzjonijiet ta' anitkoagulanti wżati.
- (iv) kondizzjonijiet ta' irfiġh u trasport ta' plażma.
- (v) proċeduri għal kwalunkwe *hold* ta' inventarju u/jew perjodu ta' kwarantina.
- (vi) karatterizzazzjoni tal-*pool* ta' plażma.

(3) Sistema fis-seħh bejn il-fabbrikant tal-prodott mediċinali derivat mill-plażma u/jew il-frazzjonatur/proċessur tal-plażma minn naħa, u ġbir ta' demm/plażma u ċentri jew stabbilimenti tat-test minn naħa l-oħra, li tiddefinixxi l-kondizzjonijiet ta' l-interazzjoni tagħhom u l-ispeċifikazzjonijiet miftiehma tagħhom.

B'żieda, il-*Master File* tal-Plażma għandu jipprovdi lista ta' prodotti mediċinali li għalihom huwa validu il-*Master file* tal-Plażma, kemm jekk il-prodotti mediċinali ingħataw awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew qegħdin fil-proċess li jingħataw din l-awtorizzazzjoni, inklużi prodotti mediċinali msemmija fl-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill li tirrelata għall-implimentazzjoni ta' prattika klinika tajba fil-kondotta ta' provi kliniċi dwar prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem.

(ċ) Valutazzjoni u Ċertifikazzjoni

- Għal prodotti mediċinali li għadhom mhumiex awtorizzati, l-applikant ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jissottometti *dossier* komplet lil awtorità kompetenti, li għandu jkollu miegħu *Master File* separat ta' Plażma fejn ma jkunx diġà jeżisti wiehed.
- Il-*Master File* tal-Plażma huwa soġġett għal valutazzjon xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija. Valutazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità ma' leġislazzjoni Komunitarja għall-*Master File* tal-Plażma, li għandu jkollu miegħu rapport ta' valutazzjoni. Iċ-ċertifikat mahruġ għandu japplika fil-Komunità kollha.
- Il-*Master File* tal-Plażma għandu jiġi aġġornat u re ċertifikat fuq bażi annwali.

- Bidliet sussegwentement introdotti għat-termini ta' *Master File* tal-Plażma għandhom isegwu proċedura ta' valutazzjoni stabbilita mir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 542/95 ⁽¹²⁾ li jikkonċerna l-kontroll ta' varjazzjonijiet għat-termini ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li taqa' fl-ambitu tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/93 tat-22 ta' Lulju 1993 li jstabilixxi proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem u veterinarju u li jstabilixxi Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali ⁽¹³⁾. Kondizzjonijiet għall-istima ta' dawn il-bidliet huma stabbiliti mir-Regolament (KE) Nru 1085/2003.
- Bħala t-tieni pass għad-disposizzjonijiet fl-ewwel, fit-tieni, fit-tielet u fir-raba' incizi, l-awtorità kompetenti li tagħti l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandha tiehu kont taċ-ċertifikazzjoni, tar-riċertifikazzjoni jew tal-varjazzjoni tal-*Master File* tal-Plażma dwar il-prodott(i) mediċinali kkonċernati.
- B'deroga mid-disposizzjonijiet tat-tieni inciz tal-punt preżenti (valutazzjoni u ċertifikazzjoni), meta *Master File* tal-Plażma jikkorrispondi biss għal prodotti mediċinali derivati minn demm/plażma li l-awtorizzazzjoni tagħhom għal tqeghid fis-suq hij ristretta għal Stat Membru singolu, il-valutazzjoni xjentifika u teknika tal-*Master File* tal-Plażma msemmi għandha titwettag mill-awtorità nazzjonali kompetenti ta' dak l-Istat Membru.

1.2. Tilqim

Għal tilqim għal użu mill-bniedem u b'deroga mid-disposizzjonijiet tal-Modulu 3 dwar 'Sustanza(i) attiva(i)', il-htigiet li ġejjin meta bbażati fuq l-użu ta' sistema ta' *Masterfile* Antigenu ta' Tilqim għandha tapplika.

Id-*dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq ta' tilqima ta' xort' ohra minn tilqima ta' influwenza umana, għandu jkun meħtieġ sabiex jinkludi *Master File* Antigenu ta' Tilqim għal kull antigenu ta' tilqim li huwa sustanza attiva ta' din it-tilqima.

(a) Prinċipji

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness:

- *Master File* Antigenu ta' Tilqim għandu jfisser parti awtonoma tad-*dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, li jikkontjeni l-informazzjoni kollha rilevanti ta' natura bioloġika, farmaċewtika u kimika li tikkonċerna lill-kull waħda mis-sustanzi attivi, li huma parti minn dan il-prodott mediċinali. Il-parti awtonoma tista' tkun komuni għal tilqima waħda jew iktar monovalenti u/jew kombinati pprezentati mill-istess applikant jew titolari ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.
- Tilqima tista' tikkontjeni antigenu ta' tilqim wieħed jew iktar. Hemm l-istess sustanza(i) attiva(i) daqs antigenu(i) ta' tilqim preżenti f'tilqima.
- Tilqima kkombinata tikkontjeni mill-inqas żewġ antigeni distinti ta' tilqim immirati lejn il-prevenzjoni ta' mard infettiv singolu jew *divers*.
- Tilqima monovalenti hija tilqima li tikkontjeni antigenu wieħed ta' tilqima mmirat lejn il-prevenzjoni ta' mard infettiv singolu.

(b) Kontenut

Il-*Master File* Antigenu ta' Tilqim għandu jikkontjeni l-informazzjoni li ġejja estratta mill-parti rilevanti (Sustanza Attiva) tal-Modulu 3 dwar 'Data ta' Kwalità' kif delineata fil-Parti I ta' dan l-Anness:

Sustanza Attiva

1. Informazzjoni ġenerali, inkluża konformità mal-monografu(i) rilevanti tal-Farmakopea Ewropea.
2. Informazzjoni dwar il-fabbrikazzjoni tas-sustanza attiva: din l-intestatura għandha tkopri l-proċess ta' fabrikazzjoni, informazzjoni dwar il-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati, mizuri speċifiċi dwar TSEs u valutazzjoni ta' sigurtà u faċilitajiet u tagħmir ta' aġenti avventizi.

3. Karatterizzazzjoni tas-sustanza attiva
4. Kontroll ta kwalità tas-sustanza attiva
5. *Standard* u materjali ta' referenza
6. Kontenitur u sistema ta' eghluq tas-sustanza attiva
7. Stabilità tas-sustanza attiva

(ċ) Valutazzjoni u Ċertifikazzjoni

- Għal tilqim novell, li jikkontjeni antiġenu ta' tilqim novell, l-applikant għandu jissottometti lil awtorità kompetenti *dossier* komplet ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li jinkludi l-*Master Files* kollha ta' Antiġenu ta' Tilqim li jikkorrispondu għal kull antiġenu singolu ta' tilqim li hu parti mit-tilqima novella fejn ebda *master file* ma jeżisti diġà għall-antiġenu singolu ta' tilqim. Valutazzjoni xjentifika u teknika ta' kull *Master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim għandha titwettaq mill-Aġenzija. Valutazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità għal leġislazzjoni Ewropea għal kull *Master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim, li għandu kullu miegħu rapport ta' valutazzjoni. Iċ-ċertifikat għandu japplika fil-Komunità kollha.
- Id-disposizzjonijiet ta' l-ewwel inciz għandhom ukoll japplikaw għal kull tilqima, li tikkonsisti f'kombinazzjoni novella ta' antiġeni ta' tilqim, irrispettivament minn jekk tilqima waħda jew iktar ta' dawn l-antiġeni ta' tilqim huma parti minn tilqimiet diġà awtorizzati fil-Komunità.
- Bidliet għall-kontenut ta' *Master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim għal tilqima awtorizzata fil-Komunità għandhom ikunu soġġetti għal valutazzjoni xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija skond il-proċedura stabbilita fir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1085/2003. Fil-każ ta' valutazzjoni pożittiva l-Aġenzija għandha tohroġ ċertifikat ta' konformità ma' leġislazzjoni Komunitarja għall-*master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim. Iċ-ċertifikat mahruġ għandu japplika fil-Komunità kollha.
- B'deroga mid-disposizzjonijiet ta' l-ewwel, it-tieni u t-tielet incizi tal-punt preżenti (valutazzjoni u ċertifikazzjoni), meta *Master File* Antiġenu ta' Tilqim jikkorrispondi biss għal tilqima waħda li hija s-sugġett ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li ma nghatax/mhuwiex ser jinghata skond proċedura Komunitarja, u sakemm it-tilqima awtorizzata tinkludi antiġeni ta' tilqim li ma ġewx ivvalutati permezz ta' proċedura Komunitarja, il-valutazzjoni xjentifika u teknika tal-*Master File* Antiġenu ta' Tilqim imsemmi u l-bidliet sussegwenti tiegħu, għandhom jitwettqu mill-awtorità nazzjonali kompetenti li tat l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.
- Bħala t-tieni pass għad-disposizzjonijiet ta' l-ewwel, it-tieni, it-tielet u r-raba' incizi, l-awtorità kompetenti li tagħti jew tat l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandha tiegħu kont taċ-ċertifikazzjoni, ir-riċertifikazzjoni jew il-varjazzjoni tal-*Master File* Antiġenu ta' Tilqim dwar il-prodott(i) mediċinali kkonċernat(i).

2. RADJI FARMAĊEWTIĊI U PREKURSURI

2.1. **Radjo farmaċewtiċi**

Għall-iskopijiet ta' dan il-kapitolu, applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikoli 6(2) u 9 għandhom jipprovdu *dossier* komplet fejn id-dettallji speċifiċi li ġejjin għandhom jiġu inkluzi:

Modulu 3

- (a) Fil-kuntest ta' kit radjo farmaċewtiku, li għandu jiġi radju ttikkettat wara forniture mill-fabbrikant, is-sustanza attiva hija kkunsidrata bħala dik il-parti tal-formolazzjoni li hija maħsuba sabiex terfa' jew torbot ir-radju nuklidu. Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' fabbrikazzjoni ta' kits radjo farmaċewtiċi għandha tinkludi dettallji tal-fabbrikazzjoni tal-kit u dettallji ta' l-ipproċessar finali rakkomandat sabiex jiġi prodott il-prodott mediċinali radjoattiv. L-ispeċifikazzjonijiet neċessarji tar-radjo nuklidu għandhom jiġu deskritti skond, meta rrilevanti, il-monografu ġenerali jew monografi speċifiċi tal-Farmakopea Ewropea. B'zieda, kwalunkwe komposti essenzjali għar-radjo ttikkettat għandhom jiġu deskritti. L-istruttura tal-kompost radjo ttikkettat għandha wkoll tiġi deskritta.

Għal radjo nuklidi, ir-reazzjonijiet nukleari involuti għandhom jiġu diskussi.

F'generator ir-radju nuklidi omm u bint għandhom jiġu kkunsidrati bhala sustanzi attivi.

- (b) Dettallji tan-natura tar-radju nuklidu, l-identità ta' l-iżotopu, impuritajiet probabbli, it-trasportatur, l-użu u l-attività speċifika għandhom jiġu pprovduti.
- (c) Il-Materjali tal-bidu jinkludu materjali mira ta' irradjazzjoni.
- (d) Konsiderazzjonijiet dwar purità kimika/radjo kimika u r-relazzjoni tagħha mal-biodistribuzzjoni għandhom jiġu pprovduti.
- (e) Il-Purità radjo nuklida, il-purità radjo kimika u attività speċifika għandhom jiġu deskritti.
- (f) Għal generatori, id-dettallji dwar it-testing għal radju nuklidi omm/bint huma meħtieġa. Għal eluati ta' generator, testijiet għal radjo nuklidi omm u għal kostitwenti oħra tas-sistema tal-generator għandhom jiġu pprovduti.
- (g) Il-ħtieġa li jiġi espress il-kontenut tas-sustanzi attivi f'termini tal-massa ta' entitajiet attivi għandha biss tapplika għal kitts radjo farmaċewtiċi. Għal radjo nuklidi, ir-radjoattività għandha tiġi espressa f' Becquerels f'data partikolari u, jekk neċessarju, hin b'referenza għaż-zona tal-hin. It-tip ta' radjazzjoni għandu jiġi indikat.
- (h) Għal kitts, l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest għandhom jinkludu testijiet dwar il-prestazzjoni ta' prodotti wara r-radju ttikkettar. Kontrolli approprijati dwar il-purità radjokimika u radjo nuklidika tal-kompost radju ttikkettat għandhom jiġu inkluzi. Kwalunkwe materjal essenzjali għal radju ttikkettar għandu jiġi identifikat u ppruvat.
- (i) Informazzjoni dwar l-istabilità għandha tingħata għal generatori radjo nuklidi, kitts radjo nuklidi u prodotti radju ttikkettati. L-istabilità waqt l-użu ta' radjo farmaċewtiċi fi vjali ta' multi dożaġġ għandha tiġi dokumentata.

Modulu 4

Huwa apprezzat li t-tossicità tista' tiġi assoċjata ma' doża ta' radjazzjoni. Fi djanjozi, din hija konsegwenza ta' l-użu ta' radjo farmaċewtiċi; f'terapija, hija l-proprjetà mixtieqa. Il-valutazzjoni ta' sigurtà u effiċjenza ta' radjo farmaċewtiċi għandha, għalhekk, tindirizza ħtieġiet għal prodotti mediċinali u aspetti doċimetri ta' radjazzjoni. Esposizzjoni ta' organi/tessuti għar-radjazzjoni għandha tiġi dokumentata. Estimi ta' doża ta' radjazzjoni assorbita għandhaom jiġu kkalkolati skond sistema speċifikata, internazzjonalment rikonoxxuta permezz ta' mezz partikolari ta' għoti.

Modulu 5

Ir-riżultati ta' provi kliniċi għandhom jiġu pprovduti meta applikabbli xort' oħra ġustifikat fir-reviżjonijiet kliniċi.

2.2. **Prekursuri radjo farmaċewtiċi għal skopijiet ta' radju ttikkettar**

Fil-każ speċifiku ta' prekursur radjo farmaċewtiku mahsub biss għal skopijiet ta' radju ttikkettar, il-mira primarja għandha tkun li tiġi pprezentata informazzjoni li tindirizza l-konsegwenzi possibbli ta' effiċjenza fqira ta' radju ttikkettar jew dissoċjazzjoni *in vivo* tal-koġjugat radju ttikkettat, jiġifieri kwistjonijiet relatati ma' l-effetti prodotti fil-pazjent minn radjo nuklidu liberu. B'żieda, huwa wkoll neċessarju li tiġi pprezentata informazzjoni rilevanti li tirrelata għal perikoli ta' xogħol, jiġifieri esposizzjoni ta' radjazzjoni għal personal ta' l-isptar u għall-ambjent.

B'mod partikolari, l-informazzjoni li ġejja meta applikabbli għandha tiġi pprovduta:

Modulu 3

Id-disposizzjonijiet tal-Modulu 3 għandhom japplikaw għar-reġistrazzjoni ta' prekursuri radjo farmaċewtiċi kif definit fuq (inċiżi a sa i)), meta applikabbli.

Modulu 4

Fir-rigward ta' tossiċità għal doża singola u doża ripetuta, ir-riżultati ta' studji mwettqa in konformità mad-disposizzjonijiet relatati ma' prattika tajba ta' laboratorju stabbiliti fid-Direttivi tal-Kunsill 87/18/KEE u 88/320/KEE għandhom jiġu pprovduti, sakemm mhux ġustifikat xort' oħra.

Studji ta' mutageniċità dwar ir-radju nuklidu mhumiex ikkunsidrati bhala utli f'dan il-każ partikolari.

Informazzjoni li tirrelata għat-tossiċità kimika u disposizzjoni tan-nuklidu rilevanti 'kiesah' għandha tiġi ppreżentata.

Modulu 5

Informazzjoni klinika ġenerata minn użu ta' studji kliniċi fuq il-prekursur proprju mhijiex ikkunsidrata bhala rilevanti fil-każ speċifiku ta' prekursor radjo farmaċewtiku maħsub biss għal skopijiet ta' radju tikkettar.

Madankollu, informazzjoni li turi l-utilità klinika tal-prekursur radjo farmaċewtiku meta marbut ma' molekuli rilevanti ta' trasport għandha tiġi ppreżentata.

3. PRODOTTI MEDIĊINALI OMEOPATIĊI

Din it-taqsimha tistabilixxi disposizzjonijiet speċifiċi dwar l-applikazzjoni tal-Moduli 3 u 4 għal prodotti mediċinali omeopatiċi kif definit fl-Artikolu 1(5).

Modulu 3

Id-disposizzjonijiet tal-Modulu 3 għandhom japplikaw għal dokumenti sottomessi skond l-Artikolu 15 fir-reġistrazzjoni simplifikata ta' prodotti mediċinali omeopatiċi msemmija fl-Artikolu 14(1) kif ukoll għal dokumenti għall-awtorizzazzjoni ta' prodotti mediċinali omeopatiċi oħra msemmija fl-Artikolu 16(1) bil-modifiki li ġejjin.

(a) Terminoloġija

L-isem Latin ta' l-istokk omeopatiċu deskritt fid-*dossier* ta' applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jkun skond it-titolu Latin tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tiegħu, skond farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru. Meta rilevanti l-isem(ijiet) tradizzjonali wżati f'kull Stat Membru għandhom jiġu pprovduti.

(b) Kontroll ta' materjali ta' introduzzjoni

Id-dettalji u d-dokumenti dwar il-materjali ta' introduzzjoni, jiġifieri l-materjali kollha wżati inkluzi materjali mhux ipproċessati u intermedji sad-diluwwizzjoni finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott mediċinali lest, li jkunu ma' l-applikazzjoni għandhom jiġu supplimentati b'*data* addizzjonali dwar l-istokk omeopatiċu.

Il-htigiet ta' kwalità ġenerali għandhom japplikaw għall-materjali kollha ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati kif ukoll għal passi intermedji tal-proċess ta' fabbrikazzjoni sad-diluwwizzjoni finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott mediċinali lest. Jekk possibbli, huwa meħtieġ dożaġġ jekk komponenti tossiċi huma preżenti u jekk il-kwalità ma tistax tiġi kkontrollata fejn tidhol diluwwizzjoni finali li għandha tiġi inkorporata minhabba l-grad għoli ta' diluwwizzjoni. Kull pass tal-proċess ta' fabbrikazzjoni mill-materjali ta' introduzzjoni sad-diluwwizzjoni finali li għandha tiġi inkorporata fil-prodott mediċinali lest għandu jiġi deskritt kompletament.

Fil-każ li huma involuti diluwwizzjonijiet, dawn il-passi ta' diluwwizzjoni għandhom isiru skond il-metodi omeopatiċi ta' fabbrikazzjoni stabbiliti fil-monografu rilevanti tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tagħhom, minn farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru.

(c) Testijiet ta' kontroll dwar il-prodott mediċinali lest

Il-htigiet ta' kwalità ġenerali għandhom japplikaw għall-prodotti omeopatiċi mediċinali lesti, u kwalunkwe eċċezzjoni jeħtieġ li tiġi ġustifikata kif dovut mill-applikant.

L-Identifikazzjoni u d-doża tal-kostitwenti tossikoloġiċi rilevanti kollha għandha titwettaq. Fil-każ li jista' jiġi ġustifikat li identifikazzjoni u/jew doża dwar il-kostitwenti tossikoloġiċi rilevanti kollha mhijiex possibbli, eż. minhabba d-diluwwizzjoni tagħhom fil-prodott mediċinali lest il-kwalità għandha tintwera permezz ta' validazzjoni kompleta tal-proċess ta' fabbrikazzjoni u ta' diluwwizzjoni.

(d) Testijiet ta' stabilità

L-Istabilità tal-prodott mediċinali lest għandha tintwera. *Data* ta' stabilità mill-istokks omeopatiċi huma generalment trasferibbli għal diluwizzjonijiet/triturazzjonijiet ottenuti. Jekk ebda identifikazzjoni jew doża tas-sustanza attiva ma hi possibbli monhabba l-grad ta' diluwizzjoni, *data* ta' stabilità tal-forma farmaċewtika tista' tiġi kkunsidrata.

Modulu 4

Id-disposizzjonijiet tal-Modulu 4 għandhom japplikaw għar-reġistrazzjoni simplifikata ta' prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 14(1) bl-ispeċifikazzjonijiet li ġejjin.

Kwalunkwe informazzjoni nieqsa għandha tiġi ġustifikata, eż. għandha tingħata ġustifikazzjoni għaliex dimostrarzjoni ta' livell aċċettabbli ta' sigurtà tista' tiġi sostnuta għlkemm għad jonqsu xi studji.

4. PRODOTTI MEDIĊINALI ERBALI

Applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali erbali għandhom jipprovdu *dossier* komplet li fih id-dettallji li ġejjin għandhom jiġi inkluzi.

Modulu 3

Id-disposizzjonijiet tal-Modulu 3, inkluża konformità mal-monografu(i) tal-Farmakopea Ewropea, għandhom japplikaw għall-awtorizzazzjoni ta' prodotti erbali mediċinali. L-istat ta' taqsimu xjentifiku fil-hin meta l-applikazzjoni hija alloġgata għandu jitqies.

L-aspetti li ġejjin speċifiċi għal prodotti erbali mediċinali għandhom jiġu kkunsidrati.

(1) Sustanzi erbali u preparati erbali

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness it-termini 'sustanzi u preparati erbali' għandhom jiġu kkunsidrati ekwivalenti għat-termini 'mediċinali erbali u preparati ta' mediċinali erbali', kif definit fil-Farmakopea Ewropea.

Fir-rgward tan-nomenklatura tas-sustanza erbali, l-isem binomjali xjentifiku tal-pjanta (ġeneru, speċje, varjetà u awtur) u kimotip (meta applikabbli), il-partijiet tal-pjanti, id-definizzjoni tas-sustanza erbali, ismijiet oħra (sinonimi msemmija f'Farmakopej oħra) u l-kodiċi tal-laboratorju għandhom jiġu pprovduti.

Fir-rgward tan-nomenklatura tal-preparat erbali, l-isem binomjali xjentifiku tal-pjanta (ġeneru, speċje, varjetà u awtur), u kimotip (meta applikabbli), il-partijiet tal-pjanti, id-definizzjoni tal-preparat erbali, il-proporzjon tas-sustanza erbali għall-preparat erbali, is-solvent(i) ta' estrazzjoni, ismijiet oħra (sinonimi msemmija f'Farmakopej oħra) u l-kodiċi tal-laboratorju għandhom jiġu pprovduti.

Sabiex tiġi dokumentata it-taqsimu għal sustanza(i) erbali u preparat(i) erbali meta applikabbli, il-forma fiżika, id-deskrizzjoni tal-kostitwenti b'attività terapewtika magħrufa jew *markers* (formola molekulari, massa relattiva molekulari, formola strutturali, inkluż stereo kimika relattiva u assoluta, il-formola molekulari, u l-massa relattiva molekulari) kif ukoll kostitwent(i) oħra għandhom jiġu pprovduti.

Sabiex tiġi dokumentata t-taqsimu dwar il-fabbrikant tas-sustanza erbali, l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull frontur, inklużi kuntratturi u kull sit jew faċilità proposta involuta fil-produzzjoni/gbir u *testing* tas-sustanza erbali għandhom jiġu pprovduti, meta appropjat.

Sabiex tiġi dokumentata t-taqsimu dwar il-fabbrikant tal-preparat erbali, l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull fabbrikant, inklużi kuntratturi, u kull sit jew faċilità proposta ta' fabbrikazzjoni u *testing* tal-preparat erbali għandhom jiġu pprovduti, meta appropjat.

Fir-rgward tad-deskrizzjoni tal-proċess ta' fabbrikazzjoni u kontrolli ta' proċess għas-sustanza erbali, għandha tiġi pprovduta informazzjoni sabiex tiddekrivi b'mod adegwat il-produzzjoni u l-gbir ta' pjanti, inkluża l-fonti ġeografika tal-pjanta mediċinali u l-koltivazzjoni, il-hsad, l-inxif u l-kondizzjonijiet tal-hażna.

Fir-rgiward tad-deskrizzjoni tal-proċess ta' fabbrikazzjoni u kontrolli ta' proċess għall-preparazzjoni erbali, għandha tiġi pprovduta informazzjoni sabiex tiddekrivi b'mod adegwat il-proċess ta' fabbrikazzjoni tal-preparazzjoni erbali, inkluża deskrizzjoni ta' l-ipproċessar, tas-solventi u ta' riagenti, ta' l-istadji ta' purifikazzjoni u ta' l-istandardizzazzjoni.

Fir-rgiward ta' l-iżvilupp tal-proċess ta' fabbrikazzjoni, sommarju fil-qosor li jiddeskrivi l-iżvilupp tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli għandhom jiġu pprovduti, b'konsiderazzjoni tal-mezz propost ta' għoti u utilità. Riżultati li jipparagunaw il-komposizzjoni fito kimika tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli wżati fis-sostenn ta' *data* bibliografika u s-sustanza(i) erbali u preparat(i) erbali, meta applikabbli, kontenuti bhala sustanza(i) attiva fil-prodott mediċinali erbali li saret applikazzjoni għalih għandhom jiġu diskussi, meta approprijat.

Fir-rgiward ta' l-elucidazzjoni ta' l-istruttura u ta' karatteristiċi oħra tas-sustanza erbali, informazzjoni dwar il-karatterizzazzjoni botanika, makroskopika, fito kimika, u l-attività bijoloġika jekk neċessarja, għandha tiġi pprovduta.

Fir-rgiward ta' l-elucidazzjoni ta' l-istruttura u karatteristiċi oħra tal-preparat erbali, informazzjoni dwar il-karatterizzazzjoni fito kimika u fiżiko kimika u l-attività bijoloġika jekk neċessarja, għandha tiġi pprovduta.

L-ispeċifikazzjonijiet għas-sustanza(i) erbali u l-preparat(i) erbali meta applikabbli għandhom jiġu pprovduti.

Il-proċeduri analitiċi wżati għall-ittestjar tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli għandhom jiġu pprovduti.

Fir-rgiward tal-validazzjoni ta' proċeduri analitiċi, informazzjoni analitika ta' validazzjoni, inkluża *data* sperimentali għall-proċeduri analitiċi wżati għall-ittestjar tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli għandha tiġi pprovduta.

Fir-rgiward ta' analiżi ta' lottijiet, deskrizzjoni ta' lottijiet u riżultati ta' analiżi ta' lottijiet għas-sustanza(i) erbali u preparat(i) erbali meta applikabbli għandhom jiġu pprovduti, inklużi dawk għal sustanzi farmakopej.

Ġustifikazzjoni għall-ispeċifikazzjonijiet tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli għandhom jiġu pprovduti.

Informazzjoni dwar l-istandards ta' referenza jew materjali ta' referenza wżati għat-testing tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli għandha tiġi pprovduta.

Meta s-sustanza jew il-preparat erbali huma s-sugġett ta' monografu, l-applikant jista' japplika għal ċertifikat ta' adattabilità li ngħata mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità ta' Mediċini.

(2) Prodotti Erbali Mediċinali

Fir-rgiward tal-formolazzjoni ta' żvilupp, sommarju fil-qosor li jiddeskrivi l-iżvilupp tal-prodott erbali mediċinali għandu jiġi pprovdut, b'konsiderazzjoni għall-mezz propost ta' għoti u utilità. Riżultati li jipparagunaw il-komposizzjoni fito kimika tal-prodotti wżati fid-*data* bibliografika ta' sostenn u l-prodott erbali mediċinali li saret applikazzjoni għalih għandhom jiġu diskussi, meta approprijat.

5. PRODOTTI ORFANI MEDIĊINALI

- Fil-każ ta' prodott mediċinali orfanu fis-sens tar-Regolament (KE) Nru 141/2000, disposizzjonijiet generali tal-Parti II-6 (ċirkostanzi eċċezzjonali) jistgħu jiġu applikati. L-applikant għandu mbagħad jiġġustifika fis-sommarji li mhumiex kliniċi u f'dawk kliniċi ir-raġunijiet li għalihom mhumiex possibbli li tiġi pprovduta informazzjoni kompleta u għandu jipprovi diġustifikazzjoni tal-bilanċ ta' benefiċċju/riskju għall-prodott orfanu mediċinali kkonċernat.
- Meta applikant għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għal prodott orfanu mediċinali jinwoka d-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 10(1)(a) (ii) u l-Parti II-1 ta' dan l-Anness (użu mediċinali stabbilit tajjeb), l-użu sistematiku u dokumentat tas-sustanza kkonċernata jista' jirreferi- bhala deroga- għall-użu ta' dik is-sustanza skond id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 5 ta' din id-Direttiva.

PARTI IV

PRODOTTI MEDIĊINALI TA' TERAPIJA AVVANZATA

Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata huma bbażati fuq proċessi ta' fabbrikazzjoni ffukati fuq varji bio molekuli ġenetiċi prodotti bi trasferiment, u/jew ċelloli terapewtiċi modifikati bioloġikament avvanzati bhala sustanzi attivi jew parti minn sustanzi attivi.

Għal dawk il-prodotti mediċinali il-preżentazzjoni tad-*dossier* ta' applikazzjoni għal Awtorizzazzjoni għal Tqegħid fis-Suq għandu jissodisfa l-htigiet ta' *format* kif deskritt fil-Parti I ta' dan l-Anness.

Il-Moduli 1 sa 5 għandhom japplikaw. Għal Organizmi Ġenetikament Modifikati rilaxx deliberat fl-ambjent, għandha tinghata attenzjoni għall-persistenza ta' l-Organizmi Ġenetikament Modifikati fir-reċipjent u għar-replikazzjoni u/jew il-modifika possibbli ta' l-Organizmi Ġenetikament Modifikati meta rilaxxati fl-ambjent. L-informazzjoni li tikkonċerna r-riskju ambjentali għandha tidher fl-Anness mal-Modulu 1.

1. PRODOTTI MEDIĊINALI TA' TERAPIJA ĠENETIKA (UMANI U ETEROĠENIĊI)

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness, il-prodott mediċinali ġenetikament modifikat għandu jfisser prodott ottenut permezz ta' sett ta' proċessi ta' fabbrikazzjoni mmirati lejn it-trasferiment, li għandhom jitwettqu jew *in vivo* jew *ex vivo*, ta' ġeni profilattiċi, djanjostiċi jew terapewtiċi (jiġifieri, parti minn aċidu nukleiku), lejn ċelloli umani/ta' l-animali u l-espressjoni sussegwenti tiegħu *in vivo*. It-trasferiment tal-ġeni jinvolvi sistema ta' espressjoni kontenuta f'sistema ta' kunsinna magħrufa bhala vettur, li tista' tkun ta' oriġini virali, kif ukoll mhux virali. Il-vettur jista' wkoll jiġi inkluż f'ċellola umana jew ta' l-animali.

1.1. **Id-Diversità ta' prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni**

(a) Prodotti mediċinali ta' terapija ġenetika ibbażati fuq ċelloli alloġeneiċi jew eteroġeniċi

Il-vettur huwa ppreparat lest u maħżun qabel it-trasferiment tiegħu għaċ-ċelloli primarji.

Iċ-ċelloli kienu ottenuti preċedentement u jistgħu jiġu pprocessati bhala bank taċ-ċelloli (ġbir ta' bank jew bank stabbilit mill-prokura ta' ċelloli primarji) b'viabilità limitata.

Iċ-ċelloli ġenetikament modifikati mill-vettur jirrappreżentaw sustanza attiva.

Passi addizzjonali jistgħu jitwettqu sabiex jiġi ottenut il-prodott lest. Skond l-essenza, dan il-prodott mediċinali huwa maħsub sabiex jinghata lil ċertu numru ta' pazjenti.

(b) Prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni li jużaw ċelloli umani awtoloġiċi.

Is-sustanza attiva hija lott ta' vettur ippreparat lest maħżun qabel it-trasferiment tiegħu għaċ-ċelloli awtoloġiċi.

Jistgħu jitwettqu passi addizzjonali sabiex jiġi ottenut il-prodott mediċinali lest.

Dawk il-prodotti huma ppreparati minn ċelloli ottenuti minn pazjent individwali. Iċ-ċelloli huma mbagħad ġenetikament modifikati bl-użu ta' vettur ippreparat lest li jikkontjeni l-ġenu approprijat li gie ppreparat bil-quddiem u li jikkostitwixxi s-sustanza attiva. Il-preparat jerga' jiġi injettat fil-pazjent u huwa skond id-definizzjoni maħsub għal pazjent singolu. Il-proċess shih ta' fabbrikazzjoni mill-ġbir taċ-ċelloli mill-pazjent sa l-injezzjoni mill-ġdid għall-pazjent għandu jiġi kkunsidrat bhala intervent wiehed.

(c) L-Għoti ta' vetturi ppreparati lesti b'materjal ġenetiku inserit (profilattiku, djanjostiku jew terapewtiku).

Is-sustanza attiva hija lott ta' vettur ippreparat lest.

Passi addizzjonali jistgħu jitwettqu sabiex jiġi ottenut il-prodott mediċinali lest. Dan it-tip ta' prodott mediċinali huwa maħsub sabiex jinghata lil diversi pazjenti.

It-Trasferiment ta' materjal ġenetiku jista' jitwettaq permezz ta' injezzjoni diretta tal-vettur ippreparat lest lir-reċipjenti.

1.2. **Htiġiet speċifiċi li jirrigwardaw il-Modulu 3.**

Prodotti mediċinali ta' terapija ġenetika jinkludu:

- aċidu nukleiku sempliċi
- aċidu nukleiku kumpless jew vetturi mhux virali
- vetturi virali
- ċelloli ġenetikament modifikati

Għal prodotti mediċinali oħra, wiehed jista' identifika t-tlett elementi prinċipali tal-proċess ta' fabbrikazzjoni, jiġifieri:

- materjali ta' introduzzjoni: materjali li minnhom is-ustanza attiva hija ffabbrikata bħal, ġenu ta' interess, plażmidi ta' espressjoni, banek ta' ċelloli u stokkijiet virali jew vetturi mhux virali;
- sustanza attiva: vettur rekombinanti, viru, plażmidi sempliċi jew kumplessi, ċelloli li jipproduċu viruijiet, ċelloli *in vitro* ġenetikament modifikati;
- prodott mediċinali lest: sustanza attiva formulata fil-kontenitur finali immedjat tiegħu għall-użu mediċinali mahsub. Skond it-tip ta' prodott mediċinali ta' terapija ġenetika, il-mezz ta' għoti u l-kondizzjonijiet ta' użu jistgħu jinneċessitaw trattament *ex vivo* taċ-ċelloli tal-pazjent (ara 1.1.b).

Attenzjoni speċjali għandha tingħata lill-partiti li ġejjin:

- (a) Għandha tingħata informazzjoni dwar il-karatteristiċi rilevanti tal-prodott mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli inkluża l-espressjoni tagħha fil-popolazzjoni taċ-ċelloli mmirata. Informazzjoni li tikkonċerna l-fonti, l-kostruzzjoni, il-karatterizzazzjoni u l-verifika tas-sekwenza ta' kodifikazzjoni tal-ġenu inkluż l-integrità u l-istabilità tiegħu għandha tiġi pprovduta. Barra mill-ġenu terapewtiku, is-sekwenza kompleta ta' ġeni oħra, elementi regolatorji u s-sinsla tal-vetturi għandhom jiġu pprovduti.
- (b) Informazzjoni li tikkonċerna l-karatterizzazzjoni tal-vettur użat għal trasferiment u kunsinna tal-ġeni għandha tiġi pprovduta. Din għandha tinkludi l-karatterizzazzjoni fiżiko kimika tagħha u/jew il-karatterizzazzjoni bijoloġika/immunoloġika.

Għal prodotti mediċinali li jutilizzaw mikro organizzmu bħal batteri jew viruijiet saviex jiġi ffaċilitat it-trasferiment tal-ġeni (trasferiment bijoloġiku tal-ġeni), *data* dwar il-patoġeni tal-ġibda prinċipali u dwar it-tropiżmu tiegħu għal tessuti speċifiċi u tipi ta' ċelloli kif ukoll id-dipendenza taċ-ċiklu taċ-ċelloli ta' l-interazzjoni għandha tiġi pprovduta.

Għal prodotti mediċinali li jutilizzaw mezzi mhux bijoloġiċi sabiex jiġi ffaċilitat it-trasferiment tal-ġeni, il-proprjetajiet fiżiko kimiċi tal-kostitwenti individwalment u in kombinazzjoni għandhom jiġu pprovduti.

- (ċ) Il-prinċipji għal banek taċ-ċelloli jew l-istabbiliment u l-karatterizzazzjoni tal-lottijiet taż-żerriegħa għandhom japplikaw għal prodotti mediċinali ta' trasferiment ġenetiku kif approprijat.
- (d) Il-fonti taċ-ċelloli li jospitaw il-vettur rikombinanti għandhom jiġu pprovduti.

Il-karatteristiċi tal-fonti umana bħall-età, is-sess, ir-riżultati u *testing* virali, kriterji ta' esklużjoni u pajjiż ta' oriġini għandhom jiġu dokumentati.

Għal ċelloli ta' oriġini mill-annimali, informazzjoni dettaljata li tirrelata għall-partiti li ġejjin għandha tiġi pprovduta:

- L-Akkwist ta' l-annimali
- L-allevament u l-kura ta' l-annimali
- Annimali transġeniċi (metodi ta' holqien, karatterizzazzjoni ta' ċelloli transġeniċi, natura tal-ġenu inserit)
- Mizuri għall-prevenzjoni u l-monitoraġġ ta' infezzjonijiet fl-annimali primarji/donaturi.
- Testing għal aġenti infettivi
- Faċilitajiet
- Il-Kontroll tal-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati.

Deskrizzjoni tal-metodoloġika tal-ġbir taċ-ċelloli inkluż il-post, it-tip ta' tessut, il-proċess ta' operazzjoni, it-trasportazzjoni, il-ħażna u l-intraċċar kif ukoll kontrolli mwettqa tul il-proċess tal-ġbir għandhom jiġu dokumentati.

- (e) Il-valutazzjoni tas-sigurtà virali kif ukoll l-intraċċabilità tal-prodotti mid-donatur għall-prodott mediċinali lest, huma parti essenzjali mid-dokumentazzjoni li għandha tiġi fornita, eż. il-preżenza ta' viru kompetenti ta' replikazzjoni fi stokkijiet ta' vetturi virali kompetenti mhux ta' replikazzjoni għandha tiġi eskluża.

2. PRODOTTI MEDIĊINALI TA' TERAPIJA TA' ĊELLOLI SOMATIĊI (UMANI U ETEROĠENIĊI)

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness, prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatiċi għandhom ifissru l-użu fi bnedmin ta' ċelloli somatiċi hajjin awtologi (li jemanaw mill-pazjent innifsu), alloġeniċi (minn bniedem ieħor) jew eteroġeniċi (mill-annimali), li l-karatteristiċi bijoloġiċi tagħhom ġew sostanzjalment alterati bħala riżultat tal-manipulazzjoni tagħhom sabiex jiġi ottenut effett terapewtiku, djanjostiku jew preventiv permezz ta' mezzi metabolici, farmakoloġiċi u immunoloġiċi. Din il-manipulazzjoni tinkludi l-espansjoni jew l-attivazzjoni ta' popolazzjonijiet ta' ċelloli awtoloġiċi ex vivo (eż. immunoterapija adottiva), l-użu ta' ċelloli alloġeniċi u eteroġeniċi assoċjati ma' apparat mediku wżat ex vivo jew in vivo (eż. mikrokapsuli, micro-capsules, *scaffolds* intrinziċi ta' matrici, bio-degradabili jew le).

Htiġiet speċifiċi għal prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli fir-rigward tal-Modulu 3

Prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatiċi jinkludu:

- Ċelloli manipolati sabiex jimmodifikaw il-proprietajiet immunoloġiċi, metabolici, jew proprietajiet funzjonali oħra f'aspetti kwalitattivi jew kwantitattivi;
- Ċelloli organizzati, magħżula u manipolati u sussegwentement għaddejjin minn proċess ta' fabrikazzjoni sabiex jiġi ottenut il-prodott mediċinali lest;
- Ċelloli manipolati u kombinati ma' komponenti mhux ċellulari (eż. matrici bijoloġiċi jew inerti jew apparat mediku) u li jeżerċitaw l-azzjoni prinċipali maħsuba fil-prodott lest;
- Derivati awtoloġiċi ta' ċelloli espressi in vitro taht kondizzjonijiet kulturali speċifiċi;
- Ċelloli ġenetikament modifikati jew manipolati xort' oħra sabiex jesprimu proprietajiet funzjonali omoloġiċi jew mhux omoloġiċi preċedentement mhux espressi.

Il-proċess shiħ ta' fabrikazzjoni mill-ġbir ta' ċelloli mill-pazjent (sitwazzjoni awtoloġika) sa ri-injezzjoni fil-pazjent għandu jiġi kkunsidrat bħala intervent wiehed.

Għal prodotti mediċinali oħra, it-tlett elementi tal-proċess ta' fabrikazzjoni huma identifikati:

- materjali ta' introduzzjoni: materjali li minn hija ffabrikata s-sustanza attiva jiġifieri, organi, tessuti, fluwidi jew ċelloli tal-ġisem;
- sustanza attiva: ċelloli manipolati, listai ta' ċelloli, ċelloli ta' proliferazzjoni u ċelloli użati flimkien ma' matrici inerti u apparat mediku;
- prodotti mediċinali lesti: is-sustanza attiva formulata fil-kontenitur finali immedjat tagħha għall-użu mediċinali intiż.

(a) Informazzjoni ġenerali dwar sustanza(i) attiva(i)

Is-sustanzi attivi ta' prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli jikkonsistu f'ċelloli li bħala konsegwenza ta' pproċessar in vitro juru proprietajiet profilattici, djanjostiċi jew terapewtiċi differenti minn dik originali fiżjoloġika u bijoloġika.

Din it-taqsimha għandha tiddeskrivi t-tip ta' ċelloli u kultura kkonċernati. Tessuti, organi jew fluwidi bijoloġiċi li minnhom huma derivati ċelloli kif ukoll in-natura awtoloġika, alloġenika jew eteroġenika tad-donazzjoni u l-orijini ġeografika tagħha għandhom jiġu dokumentati. Il-Ġbir taċ-ċelloli, it-tehid ta' kampjuni u l-hażna qabel ipproċessar ulterjuri għandhom jiġu dettaljati. Għal ċelloli alloġeniċi, għandha tingħata attenzjoni speċjali lill-ewwel pass tal-proċess, li jkpri l-għażla ta' donaturi. It-tip ta' manipolazzjoni mwettqa u l-funzjoni fiżjoloġika taċ-ċelloli li huma wżati bħala sustanza attiva għandhom jiġu pprovduti.

(b) Informazzjoni li tirrelata għall-materjali ta' introduzzjoni ta' sustanza(i) attiva(i)

1. Ċelloli umani somatiċi

Prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatiċi għall-bniedem huma magħmula minn numru definit (*pool*) ta' ċelloli vijabbli, li huma derivati minn proċess ta' fabbrikazzjoni li jew jibda fil-livell ta' organi jew tessuti mehuda minn bniedem, jew, fil-livell ta' sistema ta' bank ta' ċelloli definita tajjeb fejn il-*pool* ta' ċelloli jiddependi fuq linji kontinwi ta' ċelloli. Għall-iskopijiet ta' dan il-kapitolu, sustanza attiva għandha tifisser il-*pool* ta' żerriegħa ta' ċelloli umani u l-prodott mediċinali lest għandu jfisser il-*pool* ta' żerriegħa ta' ċelloli umani formulati għall-użu mediċinali maħsub.

Materjali ta' introduzzjoni u kull pass fil-proċess ta' fabbrikazzjoni għandhom jiġu dokumentati b'mod dettaljat inklużi aspetti virali ta' sigurtà.

(1) Organi, tessuti, fluwidi tal-ġisem u ċelloli ta' oriġini umana

Il-karatteristiċi tal-fonti umana bħall-età, is-sess, l-istatus mikrobijoloġiku, il-kriterji ta' esklużjoni u l-pajjiż ta' oriġini għandhom jiġu dokumentati.

Deskrizzjoni tat-tehid ta' kampjuni li tinkludi s-sit, it-tip, il-proċess ta' operazzjoni, il-*pooling*, it-trasportazzjoni, il-ħażna u l-intraċċar kif ukoll kontrolli mwettqa fuq it-tehid ta' kampjuni għandhom jiġu dokumentati.

(2) Sistemi ta' bankar taċ-ċelloli

Htiġiet rilevanti murija fil-parti I għandhom japplikaw għall-preparazzjoni u l-kontroll ta' kwalità ta' sistemi ta' bankar taċ-ċelloli. Dan jista' essenzjalment ikun il-każ għal ċelloli alloġeniċi jew eteroġeniċi.

(3) Materjali aċċillari jew apparat mediku aċċillari

Għandha tingħata informazzjoni dwar l-użu ta' kwalunkwe materjali mhux ipproċessati (eż. citokini, fatturi ta' tkabbir, media ta' kultura) jew ta' prodotti aċċillari u apparat mediku possibbli eż. apparat għall-organizzazzjoni ta' ċelloli, polimeri biokompatibbli, funzjonalità kif ukoll ir-riskju ta' aġenti infettivi.

2. Ċelloli somatiċi ta' l-annimali (eteroġeniċi)

Informazzjoni dettaljata li tirrelata għall-partiti li ġejjin għandha tingħata:

- L-Akkwist ta' l-annimali
- L-Allevament u l-kura ta' l-annimali
- Annimali ġenetikament modifikati (metodi ta' holqien, karatterizzazzjoni ta' ċelloli transġeniċi, in-natura tal-ġenu inserit jew maqtuġh (*knock out*).
- Miżuri għall-prevenzjoni u l-monitoraġġ ta' infezzjonijiet fl-annimali fonti/donaturi
- Testing għal aġenti infettivi inklużi mikro organizmi trasmessi b'mod vertikali (ukoll retro viruijiet endoġeni)
- Faċilitajiet
- Sistemi ta' bankar taċ-ċelloli
- Il-Kontroll ta' materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati.

(a) Informazzjoni dwar il-proċess ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza (i) attiva (i) u tal-prodott lest

Il-passi differenti tal-proċess ta' fabbrikazzjoni bħal dissoċjazzjoni ta' organi/tessuti, l-għażla tal-popolazzjoni ta' ċelloli ta' interess, kultura in vitro ta' ċelloli, trasformazzjoni ta' ċelloli jew minn aġenti fiżiko kimiċi jew trasferiment tal-ġeni għandhom jiġu dokumentati.

(b) Karatterizzazzjoni tas-sustanza (i) attiva (i)

L-informazzjoni kollha rilevanti dwar il-karatterizzazzjoni tal-popolazzjoni ta' ċelloli ta' interess f'termini ta' identità (speċje ta' oriġini, ċitogenetika ta' bendaġġ, analiżi morfoloġika), purità (aġenti avventizi mikrobjali u kontaminanti ċellulari), potenza (attività bijoloġika definita), u adattabilità (testijiet ta' karjoloġija u tumoriġenicità) għall-użu mediċinali intiż għandhom jiġu pprovduti.

(ċ) L-Iżvilupp farmaċewtiku ta' prodott mediċinali lest

Barra mill-metodu speċifiku ta' amministrazzjoni użat (infużjoni fil-vina, injezzjoni fil-post, kirurġija ta' trapjant), għandha wkoll tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-użu ta' apparat mediku anċillari possibbli (polimeri bio kompatibbli, matriċi, fibri, żibeġ) f'termini ta' bio kompatibilità u durabilità.

(d) L-Intraċċar

Flow chart dettaljat għandu jiġi pprovdut li jassigura l-intraċċar tal-prodotti mid-donatur sal prodott mediċinali lest.

3. HTIĠIET SPEĊIFIĊI GĦAL PRODOTTI MEDIĊINALI TA' TERAPIJA ĠENETIKA U TERAPIJA TA' ĊELLOLI SOMATIĊI (UMANI U ETEROĠENIĊI) LI JIRRIĠWARDAW IL-MODULI 4 U 5

3.1. Modulu 4

Għal prodott mediċinali ta' terapja ġenetika u ta' terapja ta' ċelloli somatiċi, huwa rikonoxxut li htigiet konvenzjonali kif stabbiliti fil-Modulu 4 għal testing mhux kliniku ta' prodott mediċinali jistgħu mhux dejjem ikunu approprijati dovut għall-proprjetajiet uniċi u diversi strutturali u bijoloġiċi tal-prodotti in kwistjoni, inkluż grad għoli ta' speċifità ta' l-ispeċi, speċifità tas-sugġett, barrieri immunoloġiċi u differenzi fi twegħibiet pleiotropiċi.

Il-ħsieb taht l-iżvilupp mhux kliniku u l-kriterji wżati sabiex jintagħzlu speċji u mudelli rilevanti għandhom jingħataw titolu approprijat fil-Modulu 2.

Jista' jkun neċessarju li jiġu identifikati jew żviluppati mudelli godda ta' l-annimali sabiex ikun hemm assistenza fl-estrapolazzjoni ta' riżultati speċifiċi dwar punti finali funzjonali u tossiċità għal attività *in vivo* tal-prodotti fi bnedmin. Il-ġustifikazzjoni xjentifika għall-użu ta' dawn il-mudelli ta' annimali ta' mard għas-sostenn ta' sigurtà u prova ta' kunċett għal effiċjenza għandha tingħata.

3.2. Modulu 5

L-effiċjenza ta' prodott mediċinali ta' terapja avvanzata għandha tintwera kif deskritt fil-Modulu 5. Għal xi prodott u għal xi indikazzjonijiet terapewtiċi, madankollu, ma jistax ikun possibbli li jitwettqu provi kliniċi konvenzjonali. Kwalunkwe devjazzjoni mil-linji gwida eżistenti għandha tiġi ġustifikata fil-Modulu 2.

L-iżvilupp kliniku ta' prodott mediċinali ta' terapja avvanzata jkollu xi fatturi speċjali minhabba n-natura kumplesa u labili tas-sustanzi attivi. Hemm bżonn ta' konsiderazzjonijiet addizzjonali minhabba kwistjonijiet relatati mal-vijabilità, mal-proliferazzjonim mal-migrazzjoni u mad-differenzjazzjoni ta' ċelloli (terapja ta' ċelloli somatiċi, minhabba ċ-ċirkostanzi kliniċi speċjali fejn il-prodotti jintużaw jew minhabba l-mod speċjali ta' azzjoni permezz ta' espressjoni ġenetika (terapja ta' ġeni somatiċi).

Riski speċjali assoċjati ma' dawn il-prodotti li jirriżultaw minn kontaminazzjoni potenzjali ma' aġenti infettivi għandhom jiġu indirizzati fl-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għal prodott mediċinali ta' terapja avvanzata. Għandu jingħata enfasi speċjali kemm fuq l-istadji kmieni ta' żvilupp minn naħa, inkluża l-għażla ta' donaturi fil-każ ta' prodott mediċinali ta' terapja ta' ċelloli, u fuq l-intervent terapewtiku in ġenerali, inkluż it-trattar tajjeb u l-amministrazzjoni tal-prodott minn naħa l-oħra.

Barra minn dan, il-Modulu 6 ta' l-applikazzjoni għandu jkollu, kif rilevanti, *data* dwar il-miżuri għas-soveljanza u l-kontroll tal-funzjonijiet u l-iżvilupp ta' ċelloli haġjin fir-riċipjent, sabiex tiġi pprevenuta t-trasmissjoni ta' aġenti infettivi lir-riċipjent u sabiex jiġu mminimizzati kwalunkwe riskji potenzjali għas-saħha pubblika.

3.2.1. Farmakoloġija umana u studji ta' effiċjenza

Studji ta' farmakoloġija umana għandhom jipprovdu informazzjoni dwar il-mod mistenni ta' azzjoni, effiċjenza bbażata fuq punti finali ġustifikati, bio distribuzzjoni, doża adegwata, skeda, u metodi ta' amministrazzjoni jew modalità ta' użu mixtieq għal studji ta' effiċjenza.

Studji konvenzjonali farmako kinetici jistgħu ma jkunux rilevanti għal xi prodotti ta' terapija avvanzata. Xi drabi studji f'voluntiera b'sahhithom mhumiex prattikabbli u l-istabiliment ta' doża u kinetika jkun diffiċli sabiex jiġu determinati provi klinici. Huwa neċessarju, madankollu, li tiġi studjata d-distribuzzjoni u l-atteggjament *in vivo* tal-prodott inkluża l-proliferazzjoni ta' ċelloli u funzjoni għal żmien twil, kif ukoll il-limitu, id-distribuzzjoni tal-prodott ġenetiku u d-durata ta' l-espressjoni mixtieqa tal-ġeni. Għandhom jintużaw testijiet approprijati u, jekk neċessarju, jiġu żviluppati għall-intraċċar tal-prodott taċ-ċelloli jew taċ-ċellola li jesprimu l-ġenu mixtieq fil-ġisem uman u għall-monitoraġġ tal-funzjoni taċ-ċelloli li ngħataw jew gew trasfettati.

L-istima ta' l-effiċjenza u s-sigurtà ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata għandha tinkludi d-deskrizzjoni b'attenzjoni u l-valutazzjoni tal-proċedura terapewtika iġenerali, inklużi modi speċjali ta' amministrazzjoni, (b'hat-trasfezzjoni ta' ċelloli *ex vivo*, manipolazzjoni *in vitro*, jew użu ta' tekniki ta' intervent, u t-testing tar-reġimeni possibbli assoċjati (inkluż trattament immuno soppressiv, antivirali, u ċitotossiku).

Il-proċedura kollha għandha tiġi kkontrollata fi provi klinici u tiġi deskritta fl-informazzjoni dwar il-prodott.

3.2.2. Sigurtà

Kwistjonijiet ta' sigurtà li jirriżultaw minn immuno response għall-prodotti mediċinali jew għall-proteijni espressi, immuno rifjut, immuno soppressjoni, u t-tqassim ta' apparat ta' immuno isolament għandhom jiġu kkunsidrati.

Ċerti prodotti mediċinali ta' terapija ġenetika avvanzata u ta' terapija somatika (eż. terapija eteroġenika taċ-ċelloli u ċerti prodotti ta' trasferiment tal-ġeni) jistgħu jikkontjenu partċeli kompetenti minn replikazzjoni u/jew aġenti infettivi. Il-pazjent jista' jkollu jiġi kkontrollat għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet possibbli u/jew għar-riżultat patoloġiku tul il-fażijiet ta' pre- u/jew post awtorizzazzjoni; din is-sorveljanza jista' jkollha tiġi estiza għal kuntatti mill-qrib mal-pazjent inklużi haddiema għall-kura tas-sahha.

Ir-riskju ta' kontaminazzjoni b'aġenti potenzjalment trasmessibbli ma jistax jiġi kompletament eliminat fl-użu ta' ċerti prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatici u ċerti prodotti mediċinali ta' trasferiment tal-ġeni. Ir-riskju jista' madankollu jiġi minimizzat b'mizuri approprijati kif deskritt fil-Modulu 3.

Il-mizuri inklużi fil-proċess ta' produzzjoni għandhom jiġu kkumplementati b'metodi ta' *testing*, proċessi ta' kontroll ta' kwalità, u minn metodi approprijati ta' sorveljanza li għandhomjiġu deskritti fil-Modulu 5.

L-użu ta' ċerti prodotti mediċinali ta' terapija somatika avvanzata jista' jkollu jiġi limitat, temporanjament jew b'mod permanenti, għal stabilimenti li ddokumentaw esperjenza u facilitajiet sabiex tiġi assicurata *follow up* speċifika tas-sigurtà tal-pazjenti. Approċċ simili jista' jkun rilevanti għal ċerti prodotti mediċinali ta' terapija ġenetika li huma assoċjati mar-riskju potenzjali ta' aġenti infettivi kompetenti minn replikazzjoni.

L-aspetti għal żmien twil li sar monitoraġġ fuqhom għall-iżvilupp ta' komplikazzjonijiet tard għandhom ukoll jiġi kkunsidrati u indirizzati fis-sottomissjoni, meta rilevanti.

Meta approprijat, l-applikant għandu jissottometti pjan dettaljat ta' ġestjoni tar-riskju li jkopri *data* klinika u tal-laboratorju tal-pazjent, *b'data* epidemoloġika li tirriżulta, u, jekk rilevanti, *data* minn arkivji ta' kampjuni ta' tessuti mid-donatur u mir-riċipjent. Din is-sistema hija meħtieġa sabiex tiġi assicurata l-intraċċabilità tal-prodott mediċinali u t-tweġiba rapida għal mudelli sospettuzi ta' avvenimenti kuntrarji.

4. DIKJARAZZJONI SPECIFIKA DWAR PRODOTTI MEDICINALI TA' ETERO-TRAPJANT

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness, etero trapjant għandu jfisser kwalunkwe proċedura li tinvolvi t-trapjant, l-impjant, jew l-infuzjoni fir-riċipjent uman ta' jew tessuti jew organi haġġin minn annimali, jew, fluwidi umani, ċelloli, tessuti u organi li għaddeu minn kuntatt ex vivo ma' ċelloli, tessuti jew organi annimali mhux umani haġġin.

Għandha titqiegħed enfasi specifika fuq il-materjali ta' introduzzjoni.

F'dan ir-rigward, informazzjoni dettaljata relatata mal-partiti li ġejjin għandha tiġi pprovduta skond il-linji gwida specifiki:

- L-Akkwist ta' l-annimali
- L_Allevament u l-kura ta' l-annimali
- Annimali ġenetikament modifikati (metodi ta' holqien, karatterizzazzjoni ta' ċelloli transġeniċi, in-natur tal-ġenu inserit jew eliminat (*knock out*))
- Miżuri għall-prevenzjoni u l-monitoraġġ ta' infezzjonijiet f'annimali fonti/donaturi
- Testing għal aġenti infettivi
- Facilitajiet
- Il-Kontroll ta' materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati
- L-Intraċċar.

(1) Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni ta' Htiġiet Tekniċi għal reġistrazzjoni ta' Farmaċewtiċi għal Użu mill-Bniedem.

(2) ĠU L 193, tas-17.7.1991, p. 30.

(3) ĠU L 121, ta' l-1.5.2001, p. 34.

(4) ĠU L 15, tas-17.1.1987, p. 29.

(5) ĠU L 145, tal-11.6.1988, p. 35.

(6) Ara p. 1 ta' dan il-Ġurnal Uffiċjali.

(7) Ara p. 24 ta' dan il-Ġurnal Uffiċjali.

(8) ĠU L 106, tas-17.4.2001, p. 1.

(9) ĠU L 11, ta' l-14.1.1978, p. 18.

(10) ĠU L 237, ta' l-10.9.1994, p. 13.

(11) ĠU L 313, tat-13.12.2000, p. 22.

(12) ĠU L 55, tal-11.3.1995, p. 15.

(13) ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 1."