IL-KUMMISSJONI
EWROPEA

Brussell, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ANNESSI

tal-

Proposta għal DIRETTIVA TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL

dwar il-kodiċi tal-Unjoni relatat mal-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, u li tħassar id-Direttiva 2001/83/KE u d-Direttiva 2009/35/KE

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ANNESS I

INFORMAZZJONI MSEMMIJA FL-APPLIKAZZJONI

(1) L-isem jew l-isem tal-kumpanija u l-indirizz permanenti tal-applikant u, meta applikabbli, tal-manifattur.

(2) Isem il-prodott mediċinali.

(3) Dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali, inkluża r-referenza għad-denominazzjoni internazzjonali komuni (INN) tiegħu rakkomandata mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa, meta teżisti INN għall-prodott mediċinali, jew referenza għall-isem kimiku relevanti.

(4) Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA) f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-Artikoli 22 u 23.

(5) Għall-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem li fih jew li jikkonsisti minn organiżmi ġenetikament modifikati, valutazzjoni tar-riskju ambjentali li tidentifika u tikkaratterizza l-perikli possibbli għas-saħħa tal-bniedem, għall-annimali u għall-ambjent. Il-valutazzjoni għandha titwettaq f'konformità mal-elementi deskritti fl-Artikolu 8 tar-[Regolament (KE) Nru 726/2004 rivedut] u mar-rekwiżiti tal-Anness II ta' din id-Direttiva, abbażi tal-prinċipji stabbiliti fl-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill[1] filwaqt li jitqiesu l-ispeċifiċitajiet tal-prodotti mediċinali.

(6) Deskrizzjoni tal-metodu tal-manifattura.

(7) Indikazzjonijiet terapewtiċi, kontraindikazzjonijiet u reazzjonijiet avversi.

(8) Pożoloġija, forma farmaċewtika, metodu u rotta ta' amministrazzjoni u ħajja tal-ħżin mistennija.

(9) Ir-raġunijiet għall-miżuri ta' prekawzjoni u ta' sikurezza li għandhom jittieħdu għall-ħżin tal-prodott mediċinali, għall-amministrazzjoni tiegħu lill-pazjenti u għar-rimi tal-prodotti ta' skart, flimkien ma' indikazzjoni tar-riskji potenzjali preżentati mill-prodott mediċinali għall-ambjent.

(10) Deskrizzjoni tal-metodi ta' kontroll użati mill-manifattur.

(11) Konferma bil-miktub li l-manifattur tal-prodott mediċinali vverifika l-konformità tal-manifattur tas-sustanza attiva mal-prinċipji tal-prassi tajba ta' manifattura billi jsiru awditi, f'konformità mal-Artikolu 160. Il-konferma bil-miktub għandu jkun fiha referenza għad-data tal-awditu u dikjarazzjoni li l-eżitu tal-awditu jikkonferma li l-manifattura hija konformi mal-prinċipji tal-prassi tajba ta' manifattura.

(12) Ir-riżultati ta':

(a) testijiet farmaċewtiċi (fiżikokimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi),

(b) testijiet mhux kliniċi (tossikoloġiċi u farmakoloġiċi),

(c) provi kliniċi.

[1] Id-Direttiva 2001/18/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Marzu 2001 dwar ir-rilaxx intenzjonat fl-ambjent ta' organiżmi ġenetikament modifikati u li tħassar id-Direttiva tal-Kunsill 90/220/KEE - Dikjarazzjoni tal-Kummissjoni (ĠU L 106, 17.4.2001, p. 1)

(13) Meta rilevanti, evidenza minn sorsi oħra ta' *data* klinika (studji kliniċi mingħajr intervent, reġistri).

(14) Sommarju tas-sistema ta' farmakoviġilanza tal-applikant li għandha tinkludi l-elementi li ġejjin:

(a) evidenza li l-applikant għandu għad-dispożizzjoni tiegħu persuna kwalifikata responsabbli għall-farmakoviġilanza,

(b) l-Istati Membri fejn tkun residenti u twettaq il-kompiti tagħha l-persuna kwalifikata,

(c) id-dettalji ta' kuntatt tal-persuna kwalifikata,

(d) stqarrija ffirmata mill-applikant li turi li l-applikant għandu l-mezzi meħtieġa biex iwettaq il-kompiti u r-responsabbiltajiet imniżżla fil-Kapitolu VI,

(e) referenza għall-post fejn jinżamm il-master file tas-sistema ta' farmakoviġilanza għall-prodott mediċinali.

(15) Il-pjan għall-ġestjoni tar-riskju li jiddeskrivi s-sistema ta' ġestjoni tar-riskju li l-applikant se jintroduċi għall-prodott mediċinali kkonċernat, flimkien ma' sommarju tiegħu.

(16) Dikjarazzjoni li turi li l-provi kliniċi mwettqa barra mill-Unjoni Ewropea jikkonformaw mar-rekwiżiti etiċi tar-Regolament (UE) Nru 536/2014.

(17) Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott f'konformità mal-Artikolu 62, mudell tal-imballaġġ ta' barra, li jkun fih id-dettalji previsti fl-Anness IV, u tal-imballaġġ immedjat tal-prodott mediċinali, li jkun fih id-dettalji previsti fl-Artikolu 66, flimkien mal-fuljett ta' tagħrif f'konformità mal-Artikolu 64.

(18) Dokument li juri li l-manifattur huwa awtorizzat f'pajjiżu biex jipproduċi prodotti mediċinali.

(19) Kopji ta' dawn li ġejjin:

(a) kwalunkwe awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, miksuba fi Stat Membru ieħor jew f'pajjiż terz, biex jiġi introdott il-prodott mediċinali fis-suq, sommarju tad-*data* dwar is-sikurezza inkluża d-*data* li tinsab fir-rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sikurezza, meta disponibbli, u fir-rapporti dwar ir-reazzjonijiet avversi suspettati, flimkien ma' lista ta' dawk l-Istati Membri li fihom qed tiġi eżaminata applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni sottomessa f'konformità ma' din id-Direttiva;

(b) is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott propost mill-applikant f'konformità mal-Artikolu 62 jew approvat mill-awtoritajiet kompetenti tal-Istat Membru f'konformità mal-Artikolu 43 u l-fuljett ta' tagħrif propost f'konformità mal-Artikolu 64 jew approvat mill-awtoritajiet kompetenti tal-Istat Membru f'konformità mal-Artikolu 76;

(c) dettalji ta' kwalunkwe deċiżjoni li tirrifjuta l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, kemm jekk fl-Unjoni jew f'pajjiż terz, u r-raġunijiet għal tali deċiżjoni.

(20) Kopja ta' kwalunkwe dežinjazzjoni tal-prodott mediċinali bħala prodott mediċinali orfni kif definit fl-Artikolu 63 tar-[Regolament (KE) Nru 726/2004 rivedut], akkumpanjata minn kopja tal-opinjoni rilevanti tal-Aġenzija.

(21) Meta l-applikazzjoni tikkonċerna prodott mediċinali antimikrobiku, l-applikazzjoni għandha tinkludi wkoll:

a) pjan ta' politika tal-użu tajjeb tal-antimikrobiċi li għandu jiddeskrivi b'mod partikolari:

(i) informazzjoni dwar il-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju li jillimitaw l-iżvilupp tar-reżistenza għall-antimikrobiċi relatata mal-użu, mal-preskrizzjoni u mal-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali;

(ii) kif id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni biħsiebu jimmonitorja u jirrapporta lill-awtorità kompetenti r-reżistenza għall-prodott mediċinali antimikrobiku.

b) deskrizzjoni tar-rekwiżiti ta' informazzjoni speċjali deskritti fl-Artikolu 58

c) dettalji dwar id-daqs tal-pakkett li għandhom jikkorrispondu għall-pożoloġija u d-durata tas-soltu tat-trattament.

(22) Meta applikazzjoni tikkonċerna l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni biex ġeneratur tar-radjunuklidi jiġi kkummerċjalizzat, minbarra r-rekwiżiti stabbiliti fl-Artikoli 6 u 9, għandu jkun fiha wkoll:

(a) deskrizzjoni ġenerali tas-sistema flimkien ma' deskrizzjoni dettaljata tal-komponenti tas-sistema li jistgħu jaffettwaw il-kompożizzjoni jew il-kwalità tal-preparat tan-nuklide dixxendent; u

(b) dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tal-elwat jew tas-sublimat.

(23) Ċertifikati tal-prassi tajba ta' manifattura.

ANNESS II

STANDARDS U PROTOKOLLI ANALITIĊI, FARMATOSSIKOLOĠIĊI U KLINIĊI FIR-RIGWARD TAL-ITTESTJAR TA' PRODOTTI MEDIĊINALI

WERREJ

Introduzzjoni u prinċipji ġenerali

Parti I: Rekwiżiti standardizzati ta' dossier għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni

1. Modulu 1: Informazzjoni amministrattiva

1.1. Werrej

1.2. Formola ta' applikazzjoni

1.3. Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

1.3.1. Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

1.3.2. Tikkettar u fuljett ta' tagħrif

1.3.3. Mudelli u eżemplari

1.3.4. Sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott diġà approvati fl-Istati Membri

1.4. Informazzjoni dwar l-esperti

1.5. Rekwiżiti speċifiċi għal tipi differenti ta' applikazzjonijiet

1.6. Valutazzjoni tar-riskju ambjentali

2. Modulu 2: Sommarji

2.1. Werrej ġenerali

2.2. Introduzzjoni

2.3. Sommarju ġenerali tal-kwalità

2.4. Ħarsa ġenerali mhux klinika

2.5. Ħarsa ġenerali klinika

2.6. Sommarju mhux kliniku

2.7. Sommarju Kliniku

3. Modulu 3: Informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika għall-prodotti mediċinali li fihom sustanzi attivi kimiċi u/jew bijoloġiċi

3.1. Format u preżentazzjoni

3.2. Kontenut: prinċipji u rekwiżiti bażiċi

3.2.1. Sustanza/i attiva/i

3.2.1.1. Informazzjoni ġenerali u informazzjoni relatata mal-materjali tal-bidu u mal-materja prima

3.2.1.2. Proċess ta' manifattura tas-sustanza/i attiva/i

3.2.1.3. Karatterizzazzjoni tas-sustanza/i attiva/i

3.2.1.4. Kontroll tas-sustanza/i attiva/i

3.2.1.5. Standards jew materjali ta' referenza
3.2.1.6. Kontenitur u sistema ta' għeluq tas-sustanza attiva
3.2.1.7. Stabbiltà tas-sustanza/i attiva/i
3.2.2. Prodott mediċinali lest
3.2.2.1. Deskrizzjoni u kompożizzjoni tal-prodott mediċinali lest
3.2.2.2. Żvilupp farmaċewtiku
3.2.2.3. Proċess ta' manifattura tal-prodott mediċinali lest
3.2.2.4. Kontroll tal-eċċipjenti
3.2.2.5. Kontroll tal-prodott mediċinali lest
3.2.2.6. Standards jew materjali ta' referenza
3.2.2.7. Kontenitur u għeluq tal-prodott mediċinali lest
3.2.2.8. Stabbiltà tal-prodott mediċinali lest
4. Modulu 4: Rapporti mhux kliniċi
4.1. Format u Preżentazzjoni
4.2. Kontenut: prinċipji u rekwiżiti bażiċi
4.2.1. Farmakoloġija
4.2.2. Farmakokinetika
4.2.3. Tossikoloġija
5. Modulu 5: Rapporti tal-istudji kliniċi
5.1. Format u Preżentazzjoni
5.2. Kontenut: prinċipji u rekwiżiti bażiċi
5.2.1. Rapporti tal-istudji bijofarmaċewtiċi
5.2.2. Rapporti tal-istudji pertinenti għall-farmakokinetika bl-użu ta' bijomaterjali umani
5.2.3. Rapporti tal-istudji farmakokinetiċi umani
5.2.4. Rapporti tal-istudji farmakodinamiċi umani
5.2.5. Rapporti tal-istudji tal-effikaċja u tas-sikurezza
5.2.5.1. Rapporti ta' Studju dwar l-Istudji Kliniċi Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Dikjarata
5.2.5.2. Rapporti tal-istudji tar-rapporti mhux kontrollati tal-istudji kliniċi ta' analiżi ta' *data* minn aktar minn studju wieħed u rapporti oħra tal-istudji kliniċi
5.2.6. Rapporti dwar l-esperjenza ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni
5.2.7. Formoli tar-rapporti tal-każijiet u elenkar ta' pazjenti individwali

Parti II: Dossiers u rekwiżiti speċifiċi ta' awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni
1. Użu mediċinali stabbilit sew
2 Prodotti mediċinali essenzjalment simili
3. *Data* addizzjonali meħtieġa f'sitwazzjonijiet speċifiċi

4. Prodotti mediċinali bijoloġiċi simili
5. Prodotti mediċinali ta’ kombinazzjoni fissa
6. Dokumentazzjoni għall-applikazzjonijiet f’ċirkostanzi eċċezzjonali
7. Applikazzjonijiet imħallta għall-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni

Parti III: Prodotti mediċinali partikolari
1. Prodotti mediċinali bijoloġiċi
1.1. Prodott mediċinali derivat mill-plażma
1.2. Vaċċini
2. Radjufarmaċewtiċi u prekursuri
2.1. Radjufarmaċewtiċi
2.2. Prekursuri radjufarmaċewtiċi għal skopijiet ta’ radjutikkettar
3. Prodotti mediċinali omeopatiċi
4. Prodott mediċinali erbali
5. Prodotti Mediċinali Orfni

Parti IV: Prodotti mediċinali ta’ terapija avvanzata
1. Introduzzjoni
2. Definizzjonijiet
2.1. Prodott mediċinali ta’ terapija tal-ġeni
2.2. Prodott mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika
3. Rekwiżiti speċifiċi li jirrigwardaw il-Modulu 3
3.1. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta’ terapija avvanzata
3.2. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta’ terapija tal-ġeni
3.2.1. Introduzzjoni: prodott lest, sustanza attiva u materjali tal-bidu
3.2.1.1. Prodott mediċinali ta’ terapija tal-ġeni li fih sekwenza/i tal-aċidu nuklejku rikombinanti jew mikroorganiżmu/i jew virus(es) ġenetikament modifikat(i)
3.2.1.2. Prodott mediċinali ta’ terapija tal-ġeni li fih ċelloli ġenetikament modifikati
3.2.2. Rekwiżiti speċifiċi
3.3. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika u prodotti tal-inġinerija tat-tessuti
3.3.1. Introduzzjoni: prodott lest, sustanza attiva u materjali tal-bidu
3.3.2. Rekwiżiti speċifiċi
3.3.2.1. Materjali tal-bidu
3.3.2.2. Proċess ta’ manifattura
3.3.2.3. Karatterizzazzjoni u strateġija ta’ kontroll
3.3.2.4. Eċċipjenti
3.3.2.5. Studji tal-iżvilupp

3.3.2.6. Materjali ta’ referenza

3.4. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta’ terapija avvanzata li jkun fihom l-apparati

3.4.1. Prodott mediċinali ta’ terapija avvanzata li jkun fih l-apparati kif imsemmi fl-Artikolu 7 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007

3.4.2. Prodotti mediċinali ta’ terapija avvanzata kkombinati kif definiti fl-Artikolu 2(1)(d) tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007

4. Rekwiżiti speċifiċi li jirrigwardaw il-modulu 4

4.1. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta’ terapija avvanzata

4.2. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta’ terapija tal-ġeni

4.2.1. Farmakoloġija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Tossikoloġija

4.3. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika u prodotti tal-inġinerija tat-tessuti

4.3.1. Farmakoloġija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Tossikoloġija

5. Rekwiżiti speċifiċi li jirrigwardaw il-modulu 5

5.1. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta’ terapija avvanzata

5.2. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta’ terapija tal-ġeni

5.2.1. Studji farmakokinetiċi fuq il-bniedem

5.2.2. Studji farmakodinamiċi fuq il-bniedem

5.2.3. Studji dwar is-sikurezza

5.3. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika

5.3.1. Prodotti mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika fejn il-mod ta’ azzjoni huwa bbażat fuq il-produzzjoni ta’ bijomolekula/i attiva/i definita/i

5.3.2. Bijodistribuzzjoni, persistenza, u aċċettazzjoni fit-tul tal-komponenti tal-prodott mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika

5.3.3. Studji dwar is-sikurezza

5.4. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti tal-inġinerija tat-tessuti

5.4.1. Studji farmakokinetiċi

5.4.2. Studji farmakodinamiċi

5.4.3. Studji dwar is-sikurezza

Introduzzjoni u prinċipji ġenerali

(1) Id-dettalji u d-dokumenti li jakkumpanjaw applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni skont l-Artikoli 8 u 10(1) għandhom jiġu ppreżentati f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness u għandhom isegwu l-gwida ppubblikata mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, Volum 2 B, Avviż għall-Applikant, Prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, Preżentazzjoni u kontenut tad-dossier, Dokument Tekniku Komuni (The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD)).

(2) Id-dettalji u d-dokumenti għandhom jiġu ppreżentati bħala ħames moduli: il-Modulu 1 jipprovdi *data* speċifika amministrattiva tal-Komunità Ewropea; il-Modulu 2 jipprovdi sommarji ta' kwalità, mhux kliniċi u kliniċi, il-Modulu 3 jipprovdi informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika, il-Modulu 4 jipprovdi rapporti mhux kliniċi u l-Modulu 5 jipprovdi rapporti tal-istudji kliniċi. Din il-preżentazzjoni timplimenta format komuni għar-reġjuni kollha ICH([2]) (il-Komunità Ewropea, l-Istati Uniti tal-Amerka, il-Ġappun). Dawn il-ħames Moduli għandhom jiġu ppreżentati strettament f'konformità mal-format, mal-kontenut u mas-sistema ta' enumerazzjoni deskritta fid-dettall fil-Volum 2 B tal-Avviż għall-Applikant imsemmija hawn fuq.

(3) Il-preżentazzjoni tas-CTD tal-Komunità Ewropea hija applikabbli għat-tipi kollha ta' applikazzjonijiet għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni irrispettivament mill-proċedura li għandha tiġi applikata (jiġifieri rikonoxximent ċentralizzat, reċiproku jew nazzjonali) u minn jekk humiex ibbażati fuq applikazzjoni sħiħa jew imqassra. Hija wkoll applikabbli għat-tipi kollha ta' prodotti inklużi entitajiet kimiċi ġodda (new chemical entities - NCE), radjufarmaċewtiċi, derivattivi tal-plażma, vaċċini, prodotti mediċinali erbali, eċċ.

(4) Meta jiġi assemblat id-dossier għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, l-applikanti għandhom ukoll iqisu l-linji gwida xjentifiċi li jirrelataw mal-kwalità, mas-sikurezza u mal-effikaċja ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem kif adottati mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CPMP) u ppubblikati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) u l-linji gwida Komunitarji farmaċewtiċi l-oħra 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 inklużi l-monografi ġenerali u l-kapitoli ġenerali tal-Farmakopea Ewropea huma applikabbli.

(6) Il-proċess tal-manifattura għandu jikkonforma mar-rekwiżiti tad-Direttiva tal-Kummissjoni 91/356/KEE li jistabbilixxu l-prinċipji u l-linji gwida ta' Prassi Tajba ta' Manifattura (Good Manufacturing Practice - GMP) għall-prodotti

[2] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

mediċinali għall-użu mill-bniedem ([3]) u mal-prinċipji u l-linji gwida dwar il-GMP, ippubblikati mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, il-Volum 4.

(7) L-informazzjoni kollha, li hija rilevanti għall-evalwazzjoni tal-prodott mediċinali kkonċernat, għandha tiġi inkluża fl-applikazzjoni, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk mhux favorevoli għall-prodott. B'mod partikolari, id-dettalji kollha rilevanti għandhom jingħataw dwar kwalunkwe test jew prova klinika jew farmakotossikoloġika inkompleta jew abbandunata relatata mal-prodott mediċinali u/jew mal-provi kompluti li jikkonċernaw l-indikazzjonijiet terapewtiċi mhux koperti mill-applikazzjoni.

(8) Il-provi kliniċi kollha, immexxija fil-Komunità Ewropea, iridu jikkonformaw mar-rekwiżiti tad-Id-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi tal-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prattika korretta ta' klinika fit-twettiq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem([4]) . Sabiex jitqiesu tul il-valutazzjoni ta' applikazzjoni, il-provi kliniċi mwettqa barra mill-Komunità Ewropea, li jirrelataw ma' prodotti mediċinali maħsuba sabiex jintużaw fil-Komunità Ewropea, għandhom jiġu ddiżinjati, implimentati u rrapportati fuq il-prassi klinika tajba u l-prinċipji etiċi kkonċernati, abbażi ta' prinċipji, li huma ekwivalenti għad-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2001/20/KE. Għandhom jitwettqu f'konformità mal-prinċipji etiċi li huma riflessi, pereżempju, fid-Dikjarazzjoni ta' Ħelsinki.

(9) L-istudji mhux kliniċi (farmakotossikoloġiċi) għandhom jitwettqu f'konformità mad-dispożizzjonijiet relatati mal-Prattika Tajba tal-Laboratorju stabbiliti fid-Direttivi tal-Kunsill 87/18/KEE dwar l-armonizzazzjoni tar-regolamenti u tad-dispożizzjonijiet amministrattivi relatati mal-applikazzjoni tal-prinċipji tal-prattika tajba tal-laboratorju u mal-verifika tal-applikazzjonijiet tagħhom għat-testijiet fis-sustanzi kimiċi([5]) u 88/320/KEE fuq l-ispezzjonar u l-ivverifikar ta' Prattika Tajba tal-Laboratorju (GLP)([6]).

(10) L-Istati Membri għandhom jiżguraw ukoll li t-testijiet kollha fuq l-annimali jitwettqu f'konformità mad-Direttiva tal-Kunsill 86/609/KEE tal-24 ta' Novembru 1986 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi tal-Istati Membri dwar il-protezzjoni tal-annimali użati għall-għanijiet sperimentali u għanijiet oħra xjentifiċi.

(11) Sabiex isir monitoraġġ tal-valutazzjoni tal-benefiċċji/riskji, kwalunkwe informazzjoni ġdida li mhijiex fl-applikazzjoni oriġinali u l-informazzjoni kollha dwar il-farmakoviġilanza għandha tiġi sottomessa lill-awtorità kompetenti. Wara li tkun ingħatat awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, kwalunkwe bidla lid-*data* fid-dossier għandha tiġi sottomessa lill-awtoritajiet kompetenti f'konformità

[3] ĠU L 193, 17.7.1991, p. 30
[4] ĠU L 121, 1.5.2001, p. 34
[5] ĠU L 15, 17.1.1987, p. 29
[6] ĠU L 145, 11.6.1988, p. 35

mar-rekwiżiti tar-Regolamenti tal-Kummissjoni (KE) Nru 1084/2003([7]) u (KE) Nru 1085/2003([8]) tal-Kummissjoni jew, jekk rilevanti, f'konformità mad-dispożizzjonijiet nazzjonali, kif ukoll ir-rekwiżiti fil-Volum 9 tal-pubblikazzjoni tal-Kummissjoni Regoli li jirregolaw il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea.

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

— Il-Parti I tiddeskrivi l-format tal-applikazzjoni, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar, il-fuljett u r-rekwiżiti ta' preżentazzjoni għall-applikazzjonijiet standard (il-Moduli 1 sa 5).

— Il-Parti II tipprovdi deroga għall-"Applikazzjonijiet speċifiċi", jiġifieri użu mediċinali stabbilit sew, prodotti essenzjalment simili, kombinazzjonijiet fissi, prodotti bijoloġiċi simili, ċirkostanzi eċċezzjonali u applikazzjonijiet imħallta (parti biblijografiċi u parti studji proprji).

— Il-Parti III tittratta r-"Rekwiżiti ta' applikazzjoni partikolari" għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi (Master File dwar il-Plażma; Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin), radjufarmaċewtiċi, prodotti mediċinali omeopatiċi, prodotti mediċinali erbali u prodotti mediċinali orfni.

— Il-Parti IV tittratta il-"Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata" u tikkonċerna r-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni (bl-użu tas-sistema umana awtologa jew alloġenika, jew is-sistema eterologa) u prodotti mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli kemm ta' oriġini mill-bniedem jew oriġini mill-annimali u prodotti mediċinali eterologi ta' trapjant.

PARTI I

REKWIŻITI STANDARDIZZATI TAD-DOSSIER GĦAL AWTORIZZAZZJONI GĦALL-KUMMERĊJALIZZAZZJONI

1. MODULU 1: INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA

1.1. **Werrej**

Għandu jiġi ppreżentat werrej komprensiv tal-Moduli 1 sa 5 tad-dossier sottomess għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

1.2. **Formola ta' applikazzjoni**

[7] Ara p. 1 ta' dan il-Ġurnal Uffiċjali
[8] Ara p. 1 ta' dan il-Ġurnal Uffiċjali

Il-prodott mediċinali, li huwa s-suġġett tal-applikazzjoni, għandu jiġi identifikat bl-isem u bl-isem tas-sustanza/i attiva/i, flimkien mal-forma farmaċewtika, ir-rotta ta' amministrazzjoni, is-saħħa u l-preżentazzjoni finali, inkluż l-imballaġġ.

Għandhom jingħataw l-isem u l-indirizz tal-applikant, flimkien mal-isem u l-indirizz tal-manifattur u tas-siti involuti fl-istadji differenti tal-manifattura (inkluż il-manifattur tal-prodott lest u l-manifattur(i) tas-sustanza/i attiva/i), u meta rilevanti l-isem u l-indirizz tal-importatur.

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

Annessi mad-*data* amministrattiva għandu jkun hemm kopji tal-awtorizzazzjoni ta' manifattura kif definit fl-Artikolu 40, flimkien ma' lista ta' pajjiżi li fihom ingħatat l-awtorizzazzjoni, kopji tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott f'konformità mal-Artikolu 11 kif approvati mill-Istati Membri u lista ta' pajjiżi li fihom ġiet sottomessa applikazzjoni.

Kif spjegat fil-formola ta' applikazzjoni, l-applikanti għandhom jipprovdu, *inter alia*, dettalji tas-suġġett tal-prodott mediċinali tal-applikazzjoni, il-bażi ġuridika tal-applikazzjoni, id-detentur u l-manifattur(i) tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni proposti, informazzjoni dwar l-istatus ta' prodott mediċinali orfni, il-parir xjentifiku u l-programm ta' żvilupp pedjatriku.

1.3. Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

1.3.1. *Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott*

L-applikant għandu jipproponi sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, f'konformità mal-Artikolu 11.

1.3.2. *Tikkettar u fuljett ta' tagħrif*

Test propost għat-tikkettar għall-imballaġġ immedjat u ta' barra kif ukoll għall-fuljett ta' tagħrif għandu jiġi pprovdut. Dan għandu jkun f'konformità mal-entrati mandatorji kollha elenkati fit-Titolu V dwar it-tikkettar ta' prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem (l-Artikolu 63) u fuq il-fuljett ta' tagħrif (l-Artikolu 59).

1.3.3. *Mudelli u eżemplari*

L-applikant għandu jipprovdi eżemplari u/jew mudelli tal-imballaġġ immedjat u ta' barra, tat-tikketti u tal-fuljetti ta' tagħrif għall-prodott mediċinali kkonċernat.

1.3.4. *Sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott diġà approvati fl-Istati Membri*

Annessi mad-*data* amministrattiva tal-formola ta' applikazzjoni għandu jkun hemm kopji tas-sommarji kollha tal-karatteristiċi tal-prodott f'konformità mal-Artikoli 11 u 21 kif approvati mill-Istati Membri, meta applikabbli u lista ta' pajjiżi fejn l-applikazzjoni ġiet sottomessa.

1.4. Informazzjoni dwar l-esperti

F'konformità mal-Artikolu 12(2), l-esperti jridu jipprovdu rapporti dettaljati tal-osservazzjonijiet tagħhom dwar id-dokumenti u d-dettalji li jikkostitwixxu d-dossier għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni 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 tal-investigazzjonijiet imwettqa fuq l-annimali u l-bnedmin u joħorġu d-*data* kollha rilevanti għall-evalwazzjoni.

Dawn ir-rekwiżiti għandhom jiġu ssodisfati billi tiġi pprovduta sommarju ġenerali tal-kwalità, ħarsa ġenerali mhux klinika (*data* minn studji mwettqa fuq l-annimali) u ħarsa ġenerali klinika li għandhom jinsabu fil-Modulu 2 tad-dossier ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Dikjarazzjoni ffirmata mill-esperti flimkien ma' informazzjoni fil-qosor dwar l-isfond edukattiv tagħhom, it-taħriġ u l-esperjenza professjonali għandhom jiġu ppreżentati fil-Modulu 1. L-esperti għandu jkollhom kwalifiki tekniċi jew professjonali adattati. Ir-relazzjoni professjonali tal-espert mal-applikant għandha tiġi ddikjarata.

1.5. Rekwiżiti speċifiċi għal tipi differenti ta' applikazzjonijiet

Ir-rekwiżiti speċifiċi għal tipi differenti ta' applikazzjonijiet huma indirizzati fil-Parti II ta' dan l-Anness.

1.6. Valutazzjoni tar-riskju ambjentali

Meta applikabbli, l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għall-kummerċjalizzazzjoni għandhom jinkludu ħarsa ġenerali tal-valutazzjoni tar-riskji li tevalwa r-riskji possibbli għall-ambjent dovuti għall-użu u/jew għar-rimi tal-prodott mediċinali u jagħmlu proposti għal dispożizzjonijiet xierqa dwar it-tikkettar. Għandu jiġi indirizzat ir-riskju ambjentali konness mar-rilaxx ta' prodotti mediċinali li jkun fihom jew ikunu jikkonsistu minn OĠM (Organiżmi Ġenetikament Modifikati) fis-sens tal-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/18/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Marzu 2001 dwar ir-rilaxx intenzjonat fl-ambjent ta' organiżmi modifikati ġenetikament u li tħassar id-Direttiva tal-Kunsill 90/220/KEE ([9]).

[9] ĠU L 106, 17.4.2001, p. 1

L-informazzjoni li tappartjeni għar-riskju ambjentali għandha tidher bħala appendiċi mal-Modulu 1.

L-Informazzjoni għandha tiġi ppreżentata f'konformità mad-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2001/18/KE, filwaqt li jitqies kwalunkwe dokument ta' gwida ppubblikat mill-Kummissjoni relatat mal-implimentazzjoni tad-Direttiva msemmija.

L-informazzjoni għandha tikkonsisti minn:

— introduzzjoni;

— kopja ta' kwalunkwe kunsens bil-miktub għar-rilaxx intenzjonat fl-ambjent ta' OĠM għal skopijiet ta' riċerka u ta' żvilupp skont il-Parti B tad-Direttiva 2001/18/KE;

— l-informazzjoni mitluba fl-Annessi II sa IV tad-Direttiva 2001/18/KE, inklużi l-metodi ta' detezzjoni u ta' identifikazzjoni kif ukoll il-kodiċi uniku tal-OĠM, flimkien ma' kwalunkwe informazzjoni addizzjonali dwar l-OĠM jew il-prodott ta' rilevanza għall-evalwazzjoni tar-riskju ambjentali;

— rapport tal-valutazzjoni tar-riskji ambjentali (ERA) ippreparat abbażi tal-informazzjoni speċifikata fl-Annessi III u IV tad-Direttiva 2001/18/KE u f'konformità mal-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE;

— filwaqt li titqies l-informazzjoni ta' hawn fuq u l-ERA, konklużjoni li tipproponi strateġija xierqa għall-ġestjoni tar-riskji li tinkludi, kif rilevanti għall-OĠM u għall-prodott inkwistjoni, pjan ta' monitoraġġ ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni u l-identifikazzjoni ta' kwalunkwe dettall speċjali li jeħtieġ li jidher fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, fit-tikkettar u fil-fuljett ta' tagħrif;

— miżuri xierqa sabiex il-pubbliku jiġi infurmat.

Għandhom jiġu inklużi firma datata tal-awtur, informazzjoni dwar esperjenza edukattiva, tat-taħriġ u professjonali tal-awtur, u dikjarazzjoni tar-relazzjoni tal-awtur mal-applikant.

2. MODULU 2: SOMMARJI

Dan il-Modulu għandu l-għan li jiġbor fil-qosor id-*data* kimika, farmaċewtika u bijoloġika, id-*data* mhux klinika u d-*data* klinika ppreżentata fil-Moduli 3, 4

u 5 tad-dossier għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, u li jipprovdi r-rapporti/il-ħarsiet ġenerali deskritti fl-Artikolu 12 ta' din id-Direttiva.

Il-punti kritiċi għandhom jiġu indirizzati u analizzati. Għandhom jiġu pprovduti sommarji fattwali inkluż formats tabulari. Dawk ir-rapporti għandhom jipprovdu kontroreferenzi għall-formats tabulari jew għall-informazzjoni li tinsab fid-dokumentazzjoni prinċipali preżentata fil-Modulu 3 (dokumentazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika), fil-Modulu 4 (dokumentazzjoni mhux klinika) u fil-Modulu 5 (dokumentazzjoni klinika).

L-informazzjoni fil-Modulu 2 għandha tiġi ppreżentata f'konformità mal-format, mal-kontenut u mas-sistema ta' enumerazzjoni deskritta fil-Volum 2 tal-Avviż għall-Applikant. Il-ħarsiet ġenerali u s-sommarji għandhom jikkonformaw mal-prinċipji bażiċi u mar-rekwiżiti kif stabbiliti hawnhekk:

2.1. Werrej ġenerali

Il-Modulu 2 għandu jkun fih werrej għad-dokumentazzjoni xjentifika sottomessa fil-Moduli 2 sa 5.

2.2. Introduzzjoni

Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-klassi farmakoloġika, il-mod ta' azzjoni u l-użu kliniku propost tal-prodott mediċinali li għalih hija mitluba awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

2.3. Sommarju ġenerali tal-kwalità

Rieżami tal-informazzjoni relatata mad-*data* kimika, farmaċewtika u bijoloġika għandha tiġi pprovduta f'sommarju ġenerali tal-kwalità.

Il-parametri kritiċi ewlenin u l-kwistjonijiet relatati mal-aspetti tal-kwalità għandhom jiġu enfasizzati kif ukoll ġustifikazzjoni f'każijiet meta linji gwida rilevanti ma jiġux segwiti. Dan id-dokument għandu jsegwi l-ambitu u l-qafas tad-*data* dettaljata korrispondenti ppreżentata fil-Modulu 3.

2.4. Ħarsa ġenerali mhux klinika

Għandha tkun meħtieġa valutazzjoni integrata u kritika tal-evalwazzjoni mhux klinika tal-prodott mediċinali fl-annimali/*in vitro*. Għandhom jiġu inklużi diskussjoni u ġustifikazzjoni tal-istrateġija tal-ittestjar u tad-devjazzjoni mil-linji gwida rilevanti.

Ħlief għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi, għandha tiġi inkluża valutazzjoni tal-impuritajiet u tal-prodotti ta' degradazzjoni flimkien mal-effetti tossikoloġiċi u

farmakoloġiċi potenzjali tagħhom. L-implikazzjonijiet ta' kwalunkwe differenza fil-kiralità, fil-forma kimika, u fil-profil tal-impurità bejn il-kompost użat fl-istudji mhux kliniċi u l-prodott li għandu jiġi kkummerċjalizzat għandhom jiġu diskussi.

Għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi-, għandha tiġi vvalutata l-komparabbiltà tal-materjal użat fl-istudji mhux kliniċi, fl-istudji kliniċi, u fil-prodott mediċinali għall-kummerċjalizzazzjoni.

Kwalunkwe eċċipjent ġdid għandu jkun is-suġġett ta' valutazzjoni speċifika tas-sikurezza.

Għandhom jiġu ddefiniti l-karatteristiċi tal-prodott mediċinali, kif muri mill-istudji mhux kliniċi u għandhom jiġu diskussi l-implikazzjonijiet tas-sejbiet għas-sikurezza tal-prodott mediċinali għall-użu kliniku maħsub fil-bniedem.

2.5. Ħarsa ġenerali klinika

Il-ħarsa ġenerali klinika hija maħsuba sabiex tipprovdi analiżi kritika tad-*data* klinika inkluża fis-sommarju kliniku u fil-Modulu 5. L-approċċ lejn l-iżvilupp kliniku tal-prodott mediċinali, inkluż id-disinn tal-istudju kritiku, id-deċiżjonijiet relatati u l-prestazzjoni tal-istudji għandhom jiġu pprovduti.

Għandha tiġi pprovduta ħarsa ġenerali qasira dwar is-sejbiet kliniċi, inklużi l-limitazzjonijiet importanti kif ukoll evalwazzjoni tal-benefiċċji u tar-riskji abbażi tal-konklużjonijiet tal-istudji kliniċi. Interpretazzjoni tal-mod kif is-sejbiet tal-effikaċja u s-sikurezza jappoġġaw id-doża proposta u l-indikazzjonijiet fil-mira u evalwazzjoni ta' kif is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u approċċi oħra li jottimizzaw il-benefiċċji u jimmaniġġjaw ir-riskji huma meħtieġa.

Il-kwistjonijiet relatati mal-effikaċja jew mas-sikurezza misjubin fl-iżvilupp u l-kwistjonijiet mhux solvuti għandhom jiġu spjegati.

2.6. Sommarju mhux kliniku

Ir-riżultati tal-istudji farmakoloġiċi, farmakokinetiċi u tossikoloġiċi mwettqa fl-annimali/*in vitro* għandhom jiġu pprovduti bħala sommarji bil-miktub fattwali u tabulati li għandhom jiġu ppreżentati fl-ordni li ġejja:

— Introduzzjoni

— Sommarju bil-Miktub dwar il-Farmakoloġija

— Sommarju Tabulat dwar il-Farmakoloġija

— Sommarju bil-Miktub dwar il-Farmakokinetika

— Sommarju Tabulat dwar il-Farmakokinetika

— Sommarju bil-Miktub dwar it-Tossikoloġija

— Sommarju Tabulat dwar it-Tossikoloġija.

2.7. **Sommarju Kliniku**

Għandu jiġi pprovdut sommarju dettaljat u fattwali tal-informazzjoni klinika dwar il-prodott mediċinali inkluża fil-Modulu 5. Dan għandu jinkludi r-riżultati tal-istudji bijofarmaċewtiċi kollha, tal-istudji kliniċi farmakoloġiċi, u tal-istudji kliniċi tal-effikaċja u tas-sikurezza. Hija meħtieġa sinteżi tal-istudji individwali.

L-informazzjoni klinika fil-qosor għandha tiġi ppreżentata fl-ordni li ġejja:

— Sommarju tal-Bijofarmaċewtiċi u tal-Metodi Analitiċi Assoċjati

— Sommarju tal-Istudji Kliniċi Farmakoloġiċi

— Sommarju tal-Effikaċja Klinika

— Sommarju tas-Sikurezza Klinika

— Sinopsi tal-Istudji Individwali

3. MODULU 3: INFORMAZZJONI KIMIKA, FARMAĊEWTIKA U BIJOLOĠIKA GĦALL-PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM SUSTANZI ATTIVI KIMIĊI U/JEW BIJOLOĠIĊI

3.1. **Format u preżentazzjoni**

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

— Werrej

— Korp tad-*data*

— *Sustanza attiva*

Informazzjoni Ġenerali

— Nomenklatura

— Struttura

— Proprjetajiet Ġenerali

Manifattura

— Manifattur(i)

— Deskrizzjoni tal-Proċess ta’ Manifattura u tal-Kontrolli tal-Proċess

— Kontroll tal-Materjali

— Kontrolli tal-Passi Kritiċi u tas-Sustanzi Intermedji

— Validazzjoni u/jew Evalwazzjoni tal-Proċess

— Żvilupp tal-Proċess ta’ Manifattura

Karatterizzazzjoni

— Eluċidazzjoni tal-Istruttura u Karatteristiċi oħra

— Impuritajiet

Kontroll tas-Sustanza Attiva

— Speċifikazzjoni

— Proċeduri Analitiċi

— Validazzjoni tal-Proċeduri Analitiċi

— Analiżi tal-Lottijiet

— Ġustifikazzjoni tal-Ispeċifikazzjoni

Standards jew Materjali ta’ Referenza

Sistema ta’ Għeluq ta’ Kontenitur

Stabbiltà

— Sommarju u Konklużjonijiet tal-Istabbiltà

— Protokoll ta’ Wara l-Approvazzjoni dwar l-Istabbiltà u l-Impenn tal-Istabbiltà

— *Data* dwar l-Istabbiltà

— *Prodott Mediċinali Lest*

Deskrizzjoni u Kompożizzjoni tal-Prodott Mediċinali

Żvilupp Farmaċewtiku

— Komponenti tal-Prodott Mediċinali

— Sustanza Attiva

— Eċċipjenti

— Prodott Mediċinali

— Żvilupp tal-Formulazzjoni

— Eċċessi

— Proprjetajiet Fiżikokimiċi u Bijoloġiċi

— Żvilupp tal-Proċess ta’ Manifattura

— Sistema ta’ Għeluq ta’ Kontenitur

— Attributi Mikrobijoloġiċi

— Kompatibbiltà

Manifattura

— Manifattur(i)

— Formola tal-Lottijiet

— Deskrizzjoni tal-Proċess ta’ Manifattura u tal-Kontrolli tal-Proċess

— Kontrolli tal-Passi Kritiċi u tas-Sustanzi Intermedji

— Validazzjoni u/jew Evalwazzjoni tal-Proċess

Kontroll ta’ Eċċipjenti

— Speċifikazzjonijiet

— Proċeduri Analitiċi

— Validazzjoni tal-Proċeduri Analitiċi

— Ġustifikazzjoni tal-Ispeċifikazzjonijiet

— Eċċipjenti li Joriġinaw mill-Bniedem jew mill-Annimali

— Eċċipjenti Ġodda

Kontroll tal-Prodott Mediċinali Lest

— Speċifikazzjoni(jiet)

— Proċeduri Analitiċi

— Validazzjoni tal-Proċeduri Analitiċi

— Analiżi tal-Lottijiet

— Karatterizzazzjoni tal-Impuritajiet

— Ġustifikazzjoni tal-Ispeċifikazzjoni(jiet)

Standards jew Materjali ta’ Referenza

Sistema ta’ Għeluq ta’ Kontenitur

Stabbiltà

— Sommarju u Konklużjoni dwar l-Istabbiltà

— Protokoll ta’ Wara l-Approvazzjoni dwar l-Istabbiltà u l-Impenn tal-Istabbiltà

— *Data* dwar l-Istabbiltà

— *Appendiċijiet*

— Faċilitajiet u Tagħmir (Prodotti Mediċinali Bijoloġiċi biss)

— Evalwazzjoni tas-Sikurezza tal-Aġenti Aċċidentali

— Eċċipjenti

— *Informazzjoni Addizzjonali tal-Komunità Ewropea*

— Skema ta’ Validazzjoni ta’ Proċess għall-Prodott Mediċinali

— Apparat Mediku

— Ċertifikat(i) tal-idoneità

— Prodotti mediċinali li fihom jew li jużaw materjali ta’ oriġini mill-annimali u/jew mill-bniedem fil-proċess ta’ manifattura (proċedura TSE)

— Referenzi għal-Letteratura

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

(1) Id-*data* kimika, farmaċewtika 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’ manifattura, il-karatterizzazzjoni u l-proprjetajiet, l-operazzjonijiet u r-rekwiżiti tal-kontroll tal-kwalità, l-istabbiltà kif ukoll deskrizzjoni tal-kompożizzjoni u l-preżentazzjoni tal-prodott mediċinali lest.

(2) Żewġ settijiet prinċipali ta’ informazzjoni għandhom jiġu pprovduti, li jittrattaw is-sustanza/i attiva/i u l-prodott mediċinali lest, rispettivament.

(3) Barra minn hekk, dan il-Modulu għandu jforni informazzjoni dettaljata dwar il-materjali tal-bidu u l-materja prima użati tul l-operazzjonijiet ta’ manifattura tas-sustanza/i attiva/i u dwar l-eċċipjenti inkorporati fil-formulazzjoni tal-prodott mediċinali lest.

(4) Il-proċeduri u l-metodi kollha użati għall-manifattura u għall-kontroll tas-sustanza attiva u tal-prodott mediċinali lest għandhom jiġu deskritti b’dettalji suffiċjenti sabiex ikunu jistgħu jiġu ripetuti f’testijiet ta’ kontroll, imwettqa fuq talba tal-awtorità kompetenti. Il-proċeduri kollha tat-test għandhom jikkorrispondu għall-istat ta’ progress xjentifiku dak iż-żmien u għandhom jiġu validati. Għandhom jiġu pprovduti r-riżultati tal-istudji ta’ validazzjoni. Fil-każ ta’ proċeduri tat-test inklużi fil-Farmakopea Ewropea, din id-deskrizzjoni għandha tiġi sostitwita bir-referenza dettaljata xierqa għall-monografu/i u l-kapitolu/i ġenerali.

(5) Il-monografi tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabbli għas-sustanzi, il-preparati u l-forom farmaċewtiċi kollha li jidhru fiha. Fir-rigward ta’ sustanzi oħra, kull Stat Membru jista’ jeħtieġ l-osservanza tal-farmakopea proprja nazzjonali.

Madankollu, meta materjal fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta’ Stat Membru ikun 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 iridu jiġu ddikjarati u trid 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 żgurata l-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet aktar xierqa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jinfurmaw lill-awtoritajiet responsabbli għall-farmakopea inkwistjoni. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jipprovdi lill-awtoritajiet ta' dik il-farmakopea d-dettalji tal-insuffiċjenza allegata u l-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 xierqa għall-monografu/i u għall-kapitolu/i ġenerali.

(6) Fil-każ meta l-materjali tal-bidu u l-materja prima, is-sustanza/i attiva/i jew l-eċċipjent(i) la jkunu 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 flimkien mal-validazzjoni tal-proċeduri analitiċi kontenuti fil-monografu u traduzzjoni fejn xieraq.

(7) Meta s-sustanza attiva u/jew materja prima jew materjal tal-bidu jew eċċipjent(i) huma s-suġġett ta' monografu tal-Farmakopea Ewropea, l-applikant jista' japplika għal ċertifikat tal-idoneità li, meta mogħti mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini, għandu jiġi ppreżentat fit-taqsima rilevanti ta' dan il-Modulu. Dawk iċ-ċertifikati tal-idoneità tal-monografu tal-Farmakopea Ewropea huma meqjusa li jissostitwixxu d-*data* rilevanti tat-taqsimiet korrispondenti deskritti f'dan il-Modulu. Il-manifattur għandu jagħti assigurazzjoni bil-miktub lill-applikant li l-proċess ta' manifattura ma ġiex modifikat mill-għoti taċ-ċertifikat tal-idoneità mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini.

(8) Għal sustanza attiva definita sew, il-manifattur jew l-applikant tas-sustanza attiva jistgħu jagħmlu mod li

(i) id-deskrizzjoni dettaljata tal-proċess ta' manifattura,

(ii) il-kontroll tal-kwalità tul il-manifattura, u

(iii) il-validazzjoni tal-proċess

jiġu forniti f'dokument separat direttament lill-awtoritajiet kompetenti mill-manifattur tas-sustanza attiva bħala Master File tas-Sustanza Attiva.

F'dan il-każ, il-manifattur għandu, madankollu, jipprovdi lill-applikant id-*data* kollha, li tista' tkun neċessarja sabiex dan tal-aħħar jieħu responsabbiltà għall-prodott mediċinali. Il-manifattur għandu jikkonferma bil-miktub lill-applikant li għandu jiżgura l-konsistenza minn lott għal lott u li ma jiġux modifikati l-proċess ta' manifattura jew l-ispeċifikazzjonijiet mingħajr ma jiġi infurmat l-applikant. Id-dokumenti u d-dettalji li jappoġġaw l-applikazzjoni għal din il-bidla għandhom jiġu pprovduti lill-awtoritajiet kompetenti; dawn id-dokumenti u d-dettalji jiġu wkoll pprovduti lill-applikant meta jikkonċernaw il-parti miftuħa tal-master file tas-sustanza attiva.

(9) Miżuri speċifiċi li jikkonċernaw il-prevenzjoni tat-trażmissjoni ta' enċefalopatiji spongiformi tal-annimali (materjali minn oriġini ruminanti): f'kull pass tal-proċess ta' manifattura, l-applikant irid juri l-konformità tal-materjali użati man-Nota ta' Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju ta' Trażmissjoni ta' Aġenti Enċefalopatiċi Spongiformi tal-Annimali permezz ta' Prodotti Mediċinali u l-aġġornamenti tagħha, ippubblikati mill-Kummissjoni f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*. Il-konformità man-Nota ta' Gwida msemmija tista' tintwera billi jiġu sottomessi jew preferibbilment ċertifikat tal-idoneità mal-monografu rilevanti tal-Farmakopea Ewropea li jingħata mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini jew billi tiġi pprovduta *data* xjentifika sabiex din il-konformità tiġi sostanzjata.

(10) Għal aġenti aċċidentali, informazzjoni li tivvaluta r-riskju fir-rigward ta' kontaminazzjoni potenzjali ma' aġenti aċċidentali, kemm jekk mhumiex virali kif ukoll jekk huma virali, kif stabbiliti fil-linji gwida rilevanti kif ukoll fil-monografu ġenerali rilevanti u l-kapitolu ġenerali tal-Farmakopea Ewropea, għandhom jiġu pprovduti.

(11) Kwalunkwe apparat u tagħmir speċjali, li jista' jintuża fi kwalunkwe stadju tal-proċess ta' manifattura u operazzjonijiet ta' kontroll tal-prodott mediċinali, għandu jiġi deskritt bid-dettalji xierqa.

(12) Meta, f'konformità mat-tieni subparagrafu tal-Artikolu 1(8) jew mat-tieni subparagrafu tal-Artikolu 1(9) tar-Regolament (UE) 2017/745 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill([10]), prodott ikun irregolat b'din id-Direttiva, id-dossier tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jinkludi, meta disponibbli, ir-riżultati tal-valutazzjoni tal-konformità tal-parti tal-apparat mar-rekwiżiti ġenerali marbutin mas-sikurezza u mal-prestazzjoni stabbiliti fl-Anness I għal dak ir-Regolament li jinsabu fid-dikjarazzjoni tal-konformità tal-UE tal-manifattur jew iċ-ċertifikat rilevanti maħruġ minn korp notifikat li jippermetti li l-manifattur iwaħħal marka CE mal-apparat mediku.

[10] Ir-Regolament (UE) 2017/745 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-5 ta' April 2017 dwar apparati mediċi, li jemenda d-Direttiva 2001/83/KE, ir-Regolament (KE) Nru 178/2002 u r-Regolament (KE) Nru 1223/2009 u li jħassar id-Direttivi tal-Kunsill 90/385/KEE u 93/42/KEE (ĠU L 117, 5.5.2017, p. 1)

Jekk id-dossier ma jinkludix ir-riżultati tal-valutazzjoni tal-konformità msemmija fl-ewwel subparagrafu u fejn għall-valutazzjoni tal-konformità tal-apparat, jekk jintuża separatament, l-involviment ta' korp notifikat ikun meħtieġ f'konformità mar-Regolament (UE) 2017/745, l-awtorità għandha titlob lill-applikant jipprovdi opinjoni dwar il-konformità tal-parti tal-apparat mar-rekwiżiti ġenerali rilevanti marbutin mas-sikurezza u mal-prestazzjoni stabbiliti fl-Anness I għal dak ir-Regolament maħruġ minn korp notifikat maħtur f'konformità ma dak ir-Regolament għat-tip ta' apparat inkwistjoni.

3.2.1 *Sustanza/i attiva/i*

3.2.1.1. Informazzjoni ġenerali u informazzjoni relatata mal-materjal tal-bidu umal-materja prima

a) Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar in-nomenklatura tas-sustanza attiva, li tinkludi d-Denominazzjoni Internazzjonali Komuni (INN) rakkomandata, l-isem tal-Farmakopea Ewropea jekk rilevanti, l-isem/ismijiet kimiku/kimiċi.

Il-formola strutturali, inkluża l-isterjokimika relattiva u assoluta, il-formola molekulari u l-massa molekulari relattiva għandhom jiġu pprovduti. Għall-prodotti mediċinali bijoteknoloġiċi jekk xieraq, is-sekwenza skematika tal-amminoaċidi u l-massa molekulari relattiva għandhom jiġu pprovduti.

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

b) Għall-finijiet ta' dan l-Anness, il-materjali tal-bidu għandhom ifissru l-materjali kollha li minnhom is-sustanza attiva hija mmanifatturata jew estratta.

Għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi, il-materjali tal-bidu għandhom ifissru kwalunkwe sustanza ta' oriġini bijoloġika bħall-mikroorganiżmi, l-organi u t-tessuti ta' oriġini mill-pjanti jew mill-annimali, iċ-ċelloli u l-fluwidi (inklużi d-demm u l-plażma) ta' oriġini mill-bniedem jew mill-annimali, u l-kostrutti ta' ċelloli bijoteknoloġiċi (is-substrati ta' ċelloli, kemm jekk huma rikombinanti kif ukoll jekk le, inklużi ċ-ċelloli primarji).

Prodott mediċinali bijoloġiku huwa prodott, li s-sustanza attiva tiegħu hija sustanza bijoloġika. Sustanza bijoloġika hija sustanza li hi prodotta minn sors bijoloġiku jew inkella estratta minnu u li teħtieġ għall-karatterizzazzjoni tagħha u għad-determinazzjoni tal-kwalità tagħha kombinazzjoni ta' ittestjar fiżiko-kimiku-bijoloġiku, flimkien mal-proċess

ta’ produzzjoni u mal-kontroll tagħha. Dawn li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati bħala prodotti mediċinali bijoloġiċi: prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti derivati minn demm uman u minn plażma umana kif definiti, rispettivament fil-paragrafi (4) u (10) tal-Artikolu 1; prodotti mediċinali li jaqgħu fil-kamp ta’ applikazzjoni tal-Parti A tal-Anness tar-Regolament (KEE) Nru 2309/93; prodotti mediċinali ta’ terapija avvanzata kif definiti fil-Parti IV ta’ dan l-Anness.

Kwalunkwe sustanza oħra użata għall-manifattura jew għall-estrazzjoni tas-sustanza/i attiva/i imma li minnhom din is-sustanza attiva mhijiex direttament derivata, bħar-reaġenti, il-media għall-koltura, is-seru tal-fetu tal-għoġġiela, l-addittivi, u l-buffers involuti fil-kromatografija, eċċ. huma magħrufin bħala materja prima.

3.2.1.2. Proċess ta’ manifattura tas-sustanza/i attiva/i

a) Id-deskrizzjoni tal-proċess ta’ manifattura tas-sustanza attiva tirrappreżenta l-impenn tal-applikant għall-manifattura tas-sustanza attiva. Sabiex jiġi deskritt b’mod adegwat il-proċess ta’ manifattura u l-kontrolli ta’ proċess, għandha tiġi pprovduta informazzjoni xierqa kif stabbilit fil-linji gwida ppubblikati mill-Aġenzija.

b) Għandhom jiġu elenkati l-materjali kollha meħtieġa sabiex tiġi/jiġu manifatturata/i s-sustanza/i attiva/i, u jiġi identifikat fejn jintuża kull materjal fil-proċess. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta’ dawn il-materjali. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni li turi li l-materjali jissodisfaw standards xierqa għall-użu maħsub tagħhom.

Il-materja prima għandha tiġi elenkata u l-kwalità u l-kontrolli tagħha għandhom jiġu ddokumentati wkoll.

Għandhom jiġu pprovduti l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta’ kull manifattur, inklużi l-kuntratturi, u kull sit jew faċilità ta’ produzzjoni proposta involuta fil-manifattura u fl-ittestjar.

c) Għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti addizzjonali li ġejjin.

L-oriġini u l-istorja ta’ materjali tal-bidu għandhom jiġu deskritti u ddokumentati.

Fir-rigward tal-miżuri speċifiċi għall-prevenzjoni tat-Trażmissjoni tal-Enċefalopatiji Sponġiformi tal-annimali, l-applikant irid juri li s-sustanza attiva tikkonforma man-Nota ta’ Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju

tat-Trażmissjoni tal-Aġenti Enċefalopatiċi Sponġiformi tal-Annimali permezz ta' Prodotti Mediċinali u mal-aġġornamenti tagħha, ippubblikati mill-Kummissjoni f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Meta jintużaw banek taċ-ċelloli, il-karatteristiċi taċ-ċelloli għandhom jintwerew li baqgħu l-istess fil-livell tal-passaġġ użat għall-produzzjoni u lil hinn.

Il-materjali ta' żerriegħa, il-banek taċ-ċelloli, it-taħlitiet ta' seru jew plażma u materjali oħra ta' oriġini bijoloġika u, kull meta possibbli, il-materjali li minnhom huma derivati għandhom jiġu kkontrollati għal aġenti aċċidentali.

Fil-każ li l-preżenza ta' aġenti aċċidentali potenzjalment patoġeniċi hija inevitabbli, il-materjal korrispondenti għandu jintuża biss meta pproċessar ulterjuri jiżgura l-eliminazzjoni tagħhom u/jew l-inattivazzjoni tagħhom, u dan għandu jiġi vvalidat.

Kull meta possibbli, il-produzzjoni tal-vaċċini għandha tkun ibbażata fuq sistema ta' lottijiet ta' żerriegħa u fuq banek taċ-ċelloli stabbiliti. Għall-vaċċini batterjali u virali, il-karatteristiċi tal-aġent infettiv għandhom jintwerew fuq iż-żerriegħa. Barra minn hekk, għall-vaċċini ħajjin, l-istabbiltà tal-karatteristiċi attenwanti għandha tintwera fuq iż-żerriegħa; fil-każ li din il-prova ma tkunx biżżejjed, il-karatteristiċi attenwanti għandhom ukoll jintwerew fl-istadju ta' produzzjoni.

Għall-prodotti mediċinali derivati mid-demm uman jew mill-plażma umana, l-oriġini u l-kriterji u l-proċeduri għall-ġbir, għat-trasport u għall-ħżin tal-materjal tal-bidu għandhom jiġu deskritti u ddokumentati f'konformità mad-dispożizzjonijiet stabbiliti fil-Parti III ta' dan l-Anness.

Il-faċilitajiet u t-tagħmir tal-manifattura għandhom jiġu deskritti.

d) It-testijiet u l-kriterji ta' aċċettazzjoni mwettqa f'kull pass kritiku, l-informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll tal-intermedji u l-validazzjoni tal-proċess u/jew l-istudji tal-evalwazzjoni għandhom jiġu pprovduti kif xieraq.

e) Fil-każ li l-preżenza ta' aġenti aċċidentali potenzjalment patoġeniċi tkun inevitabbli, il-materjal korrispondenti għandu jintuża biss meta l-ipproċessar ulterjuri jiżgura l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni tagħhom u dan għandu jiġi vvalidat fit-taqsima li tittratta l-evalwazzjoni tas-sikurezza virali.

f) Għandhom jiġu pprovduti deskrizzjoni u diskussjoni tal-bidliet sinifikanti magħmula lill-proċess ta' manifattura tul l-iżvilupp u/jew is-sit ta' manifattura tas-sustanza attiva.

3.2.1.3. K a r a t t e r i z z a z z j o n i t a s - s u s t a n z a / i a t t i v a / i

Għandha tiġi pprovduta *data* li tenfasizza l-istruttura u karatteristiċi oħra tas-sustanza/i attiva/i.

Għandhom jiġu pprovduti konferma dwar l-istruttura tas-sustanza/i attiva/i bbażata fuq kwalunkwe metodu bijoloġiku fiżikokimiku u/jew immunokimiku u/jew bijoloġiċi, kif ukoll informazzjoni dwar l-impuritajiet.

3.2.1.4. K o n t r o l l t a s - s u s t a n z a / i a t t i v a / i

Għandhom jiġu pprovduti informazzjoni dettaljata dwar l-ispeċifikazzjonijiet użati għall-kontroll ta' rutina tas-sustanza/i attiva/i, ġustifikazzjoni għall-għażla ta' dawn l-ispeċifikazzjonijiet, il-metodi ta' analiżi u l-validazzjoni tagħhom.

Għandhom jiġu ppreżentati r-riżultati ta' kontroll imwettaq fuq lottijiet individwali manifatturati tul l-iżvilupp.

3.2.1.5. S t a n d a r d s j e w m a t e r j a l i t a ' r e f e r e n z a

Il-preparati u l-istandards ta' referenza għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall. Meta jkun rilevanti, għandu jintuża materjal ta' referenza kimiku u bijoloġiku tal-Farmakopea Ewropea.

3.2.1.6. K o n t e n i t u r u s i s t e m a t a ' g ħ e l u q t a s - s u s t a n z a a t t i v a

Għandhom jiġu pprovduti deskrizzjoni tal-kontenitur u tas-sistema/i ta' għeluq u l-ispeċifikazzjonijiet tagħhom.

3.2.1.7. S t a b b i l t à t a s - s u s t a n z a / i a t t i v a / i

a) It-tipi ta' studji mwettqin, il-protokolli użati, u r-riżultati tal-istudji għandhom jingħabru fil-qosor

b) Ir-riżultati dettaljati tal-istudji ta' stabbiltà, inkluża informazzjoni dwar il-proċeduri analitiċi użati sabiex tiġi ġġenerata d-*data* u l-validazzjoni ta' dawn il-proċeduri għandhom jiġu ppreżentati f'format xieraq

c) Għandhom jiġu pprovduti l-protokoll ta' stabbiltà ta' wara l-awtorizzazzjoni u l-impenn ta' stabbiltà

3.2.2 *Prodott mediċinali lest*

3.2.2.1 Deskrizzjoni u kompożizzjoni tal-prodott mediċinali lest

Għandha tiġi pprovduta deskrizzjoni tal-prodott mediċinali lest u l-kompożizzjoni tiegħu. L-informazzjoni għandha tinkludi d-deskrizzjoni tal-forma farmaċewtika u tal-kompożizzjoni 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) tal-eċċipjenti, tkun xi tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità użata, inklużi s-sustanzi koloranti, il-preservattivi, l-aġġuvanti, l-istabbilizzaturi, il-kostitwenti li jħaxxnu, l-emulsjonanti, is-sustanzi ta' taħwir u l-aromatizzanti, eċċ.,

— il-kostitwenti, maħsuba sabiex jiġu inġestiti jew amministrati b'mod ieħor lill-pazjent, tal-kopertura ta' barra tal-prodotti mediċinali (kapsuli iebsa, kapsuli rotob, kapsuli rettali, kapsuli miksija, kapsuli miksija b'rita, eċċ.),

— dawn id-dettalji għandhom jiġu supplimentati bi kwalunkwe *data* rilevanti li tikkonċerna t-tip ta' kontenitur u, fejn xieraq, il-mod li bih jingħalaq, flimkien mad-dettalji tal-apparat li bih il-prodott mediċinali jintuża jew jiġi amministrat u li jiġi kkonsenjat mal-prodott mediċinali.

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

— fir-rigward tas-sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea nazzjonali ta' wieħed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fil-parti ewlenija tal-monografu inkwistjoni, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata,

— fir-rigward ta' sustanzi oħra, id-denominazzjoni internazzjonali komuni (INN) rakkomandata mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa, jew, fin-nuqqas ta' din, id-deżinjazzjoni xjentifika eżatta; is-sustanzi li ma għandhomx denominazzjoni internazzjonali komuni jew deżinjazzjoni xjentifika eżatta għandhom jiġu deskritti b'dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex tħejjew, ġew issupplimentati, u fejn xieraq, bi kwalunkwe dettall rilevanti ieħor,

— fir-rigward tas-sustanza koloranti, id-dežinjazzjoni skont il-kodiċi “E” assenjat lilhom fid-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE tat-12 ta’ Diċembru 1977 dwar l-approssimazzjoni tal-ligijiet tal-Istati Membri li għandhom x’jaqsmu ma’ materji koloranti li jistgħu jiżdiedu ma’ prodotti mediċinali([11]) u/jew d-Direttiva tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill 94/36/KE tat-30 ta’ Ġunju 1994 dwar il-kuluri għall-użu fl-ikel([12]).

Sabiex tingħata l-“kompożizzjoni kwantitattiva” tas-sustanza/i attiva/i tal-prodotti mediċinali lesti, huwa neċessarju, skont il-forma farmaċewtika kkonċernata, li tiġi speċifikata l-massa, jew in-numru ta’ unitajiet ta’ attività bijoloġika, għal kull unità ta’ dożaġġ jew inkella għal kull unità ta’ massa jew ta’ volum, ta’ kull sustanza attiva.

Is-sustanzi attivi preżenti fil-forma ta’ komposti jew derivattivi għandhom jiġu ddeżinjati kwantitattivament bil-massa totali tagħhom, u jekk neċessarju jew rilevanti, skont il-massa tal-entità jew l-entitajiet attivi tal-molekula.

Għall-prodotti mediċinali li fihom sustanza attiva, li hija s-suġġett ta’ applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni fi kwalunkwe Stat Membru għall-ewwel darba, id-dikjarazzjoni kwantitattiva ta’ sustanza attiva, li hija melħ jew idrat, għandha tiġi espressa sistematikament f’termini tal-massa tal-entità jew tal-entitajiet attivi fil-molekula. Il-prodotti mediċinali kollha sussegwentement awtorizzati fl-Istati Membri għandu jkollhom il-kompożizzjoni kwantitattiva tagħhom dikjarata bl-istess mod għall-istess sustanza attiva.

L-unitajiet ta’ attività bijoloġika għandhom jintużaw għas-sustanzi, li ma jistgħux jiġu ddefiniti molekularment. Meta Unità Internazzjonali ta’ attività bijoloġika tkun ġiet iddefinita mill-Organizzazzjoni Dinjija għas-Saħħa, għandha tintuża din. Meta ma tkun ġiet iddefinita l-ebda Unità Internazzjonali, 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. Ż v i l u p p f a r m a ċ e w t i k u

Dan il-kapitolu għandu jiġi ddedikat għall-informazzjoni dwar l-istudji tal-iżvilupp imwettqa sabiex jiġi stabbilit li l-forma tad-dożaġġ, il-formulazzjoni, il-proċess ta’ manifattura, is-sistema ta’ għeluq ta’ kontenitur, l-attributi mikrobijoloġiċi u l-istruzzjonijiet dwar l-użu huma xierqa għall-użu maħsub speċifikat fid-dossier ta’ applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

[11] ĠU L 11, 14.1.1978, p. 18
[12] ĠU L 237, 10.9.1994, p. 13

L-istudji deskritti f'dan il-kapitolu huma distinti minn testijiet ta' rutina ta' kontroll imwettqa skont l-ispeċifikazzjonijiet. Għandhom jiġu identifikati u deskritti l-parametri kritiċi tal-formulazzjoni u l-attributi tal-proċess li jistgħu jinfluwenzaw ir-riproduċibbiltà tal-lott, il-prestazzjoni tal-prodott mediċinali u l-kwalità tal-prodott mediċinali. *Data* addizzjonali ta' sostenn, fejn xieraq, għandha tiġi referenzjata lill-kapitoli rilevanti tal-Modulu 4 (Rapporti tal-Istudji Mhux kliniċi) u tal-Modulu 5 (Rapporti tal-Istudji Kliniċi) tad-dossier ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

a) Għandhom jiġu ddokumentati l-kompatibilità tas-sustanza attiva mal-eċċipjenti, kif ukoll il-karatteristiċi fiżjokimiċi ewlenin tas-sustanza attiva li jistgħu jinfluwenzaw il-prestazzjoni tal-prodott lest jew il-kompatibbiltà ta' sustanzi attivi differenti ma' xulxin fil-każ ta' prodotti ta' kombinazzjoni.

b) Għandha tiġi ddokumentata l-għażla tal-eċċipjenti, b'mod partikolari b'rabta mal-funzjonijiet u mal-konċentrazzjoni rispettivi tagħhom.

c) Għandha tiġi pprovduta deskrizzjoni tal-iżvilupp tal-prodott lest, filwaqt li jitqiesu r-rotta ta' amministrazzjoni proposta u l-użu.

d) Kwalunkwe eċċess fil-formulazzjoni(jiet) għandu jiġi ġustifikat.

e) F'dak li għandu x'jaqsam mal-proprjetajiet fiżjokimiċi u bijoloġiċi, kwalunkwe parametru rilevanti għall-prestazzjoni ta' prodott lest għandu jiġi indirizzat u ddokumentat.

f) Għandhom jiġu pprovduti l-għażla u l-ottimizzazzjoni tal-proċess ta' manifattura kif ukoll id-differenzi bejn il-proċess(i) ta' manifattura użati sabiex jiġu prodotti lottijiet kliniċi u l-proċess użat għall-manifattura tal-prodott mediċinali lest propost.

g) Għandha tiġi ddokumentata l-idoneità tal-kontenitur u tas-sistema ta' għeluq użati għall-ħżin, għall-konsenja u għall-użu tal-prodott lest. Jista' jkun hemm bżonn li tiġi kkunsidrata interazzjoni possibbli bejn il-prodott mediċinali u l-kontenitur.

h) L-attributi mikrobijoloġiċi tal-forma ta' dożaġġ f'relazzjoni ma' prodotti mhux sterili u sterili għandhom ikunu f'konformità mal-Farmakopea Ewropea u jiġu ddokumentati kif stipulat fiha.

i) Sabiex tiġi pprovduta informazzjoni xierqa u ta' sostenn għat-tikkettar, għandha tiġi ddokumentata l-kompatibbiltà tal-prodott lest b'dilwent(i) ta' rikostituzzjoni jew apparat ta' dożaġġ

3.2.2.3. Proċess ta' manifattura tal-prodott mediċinali lest

a) Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura li jakkumpanja l-applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għall-Kummerċjalizzazzjoni skont l-Artikolu 8(3)(d), għandha tiġi abbozzata b'tali mod li tagħti sinopsi adegwata tan-natura tal-operazzjonijiet impjegati.

Għal dan l-iskop għandha tinkludi mill-inqas:

— referenza għall-istadji varji ta' manifattura inklużi l-kontrolli tal-proċessi u l-kriterji korrispondenti ta' aċċettazzjoni, sabiex tkun tista' ssir valutazzjoni ta' jekk il-proċessi mħaddin fil-produzzjoni tal-forma farmaċewtika setgħux ipproduċew bidla avversa fil-kostitwenti,

— fil-każ ta' manifattura kontinwa, dettalji sħaħ li jikkonċernaw il-prekawzjonijiet meħuda sabiex tiġi żgurata l-omoġenità tal-prodott lest,

— studji sperimentali li jivvalidaw il-proċess ta' manifattura, meta jintuża metodu mhux standard ta' manifattura jew meta dan ikun kritiku għall-prodott,

— għall-prodotti mediċinali sterili, dettalji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew tal-proċeduri asettiċi użati,

— formola dettaljata tal-lottijiet.

Għandhom jiġu pprovduti l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull manifattur, inklużi l-kuntratturi, u kull sit jew faċilità ta' produzzjoni proposta involuta fil-manifattura u fl-ittestjar.

b) Għandhom jiġu inklużi d-dettalji relatati mat-testijiet ta' kontroll tal-prodott li jistgħu jitwettqu fi stadju intermedju tal-proċess ta' manifattura, bl-iskop li tiġi żgurata l-konsistenza tal-proċess tal-produzzjoni.

Dawn it-testijiet huma essenzjali sabiex tiġi kkontrollata konformità tal-prodott mediċinali mal-formola meta, eċċezzjonalment, applikant jipproponi metodu analitiku għall-ittestjar tal-prodott lest li ma jinkludix assaġġ tas-sustanzi attivi kollha (jew tal-kostitwenti eċċipjenti kollha soġġetti għall-istess rekwiżiti bħas-sustanzi attivi).

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

c) Għandhom jiġu pprovduti deskrizzjoni, dokumentazzjoni, u r-riżultati tal-istudji ta' validazzjoni għall-passi kritiċi jew għall-assaġġi kritiċi użati fil-proċess ta' manifattura.

3.2.2.4. K o n t r o l l t a l - e ċ ċ i p j e n t i

a) Il-materjali kollha meħtieġa sabiex jiġi/jiġu mmanifatturat(i) l-eċċipjent(i) għandhom jiġu elenkati filwaqt li jiġi identifikat fejn kull materjal jintuża fil-proċess. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' dawn il-materjali. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni li turi li l-materjali jissodisfaw standards xierqa għall-użu maħsub tagħhom.

Is-sustanza koloranti għandha tissodisfa r-rekwiżiti tad-Direttivi 78/25/KEE u/jew 94/36/KE fil-każijiet kollha. Barra minn hekk, is-sustanza koloranti għandha tissodisfa l-kriterji ta' purità kif stabbilit fid-Direttiva 95/45/KE, kif emendata.

b) Għal kull eċċipjent, l-ispeċifikazzjonijiet u l-ġustifikazzjonijiet tagħhom għandhom jiġu spjegati fid-dettall. Il-proċeduri analitiċi għandhom jiġu deskritti u vvalidati kif dovut.

c) Għandha tingħata attenzjoni speċifika lill-eċċipjenti li joriġinaw mill-bniedem jew mill-annimali.

Fir-rigward tal-miżuri speċifiċi għall-prevenzjoni tat-Trażmissjoni tal-Enċefalopatiji Sponġiformi tal-annimali, l-applikant irid juri wkoll għall-eċċipjenti li l-prodott mediċinali huwa manifatturat f'konformità man-Nota ta' Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju ta' Trażmissjoni tal-Aġenti Enċefalopatiċi Sponġiformi tal-Annimali permezz tal-Prodotti Mediċinali u mal-aġġornamenti tagħha, ippubblikati mill-Kummissjoni f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Il-konformità man-Nota ta' Gwida msemmija hawn fuq tista' tintwera billi jiġi sottomess jew preferibbilment ċertifikat tal-idoneità għall-monografu rilevanti dwar l-Enċefalopatiji Sponġiformi Trażmissibbli tal-Farmakopea Ewropea, jew inkella billi tiġi pprovduta *data* xjentifika sabiex tiġi sostanzjata din il-konformità.

d) Eċċipjenti ġodda:

Għal eċċipjent(i) użat(i) għall-ewwel darba fi prodott mediċinali jew permezz ta' rotta ta' amministrazzjoni ġdida, id-dettalji sħaħ tal-manifattura, il-karatterizzazzjoni, u l-kontrolli, b'kontroreferenzi għad-*data* ta' sostenn dwar is-sikurezza, kemm klinika kif ukoll mhux klinika, għandhom jiġu pprovduti skont il-format tas-sustanza attiva deskritt preċedentement.

Għandu jiġi ppreżentat dokument li fih l-informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika dettaljata. Din l-informazzjoni għandha tkun f'format imqassam fl-istess ordni bħall-kapitolu ddedikat għas-Sustanza/i Attiva/i tal-Modulu 3.

L-informazzjoni dwar l-eċċipjent(i) ġdid/ġodda tista' tiġi ppreżentata bħala dokument awtonomu li jsegwi l-format deskritt fil-paragrafi preċedenti. Meta l-applikant jitbiegħed mill-manifattur tal-eċċipjent ġdid, l-imsemmi dokument awtonomu għandu jitqiegħed għad-dispożizzjoni tal-applikant biex jiġi sottomess lill-awtorità kompetenti.

L-informazzjoni addizzjonali dwar l-istudji ta' tossiċità bl-eċċipjent il-ġdid għandha tiġi pprovduta fil-Modulu 4 tad-dossier.

L-istudji kliniċi għandhom jiġu pprovduti fil-Modulu 5.

3.2.2.5. K o n t r o l l t a l- p r o d o t t m e d i ċ i n a l i l e s t

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

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

Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dettaljata dwar l-ispeċifikazzjonijiet (ir-rilaxx u l-ħajja tal-ħżin), il-ġustifikazzjoni għall-għażla tagħhom, il-metodi tal-analiżi u l-validazzjoni tagħhom.

3.2.2.6. S t a n d a r d s j e w m a t e r j a l i t a' r e f e r e n z a

Il-preparati u l-istandards ta' referenza użati għall-ittestjar tal-prodott mediċinali lest għandhom jiġu identifikati u deskritti fid-dettall, jekk ma jkunux ġew previsti minn qabel fit-taqsima relatata mas-sustanza attiva.

3.2.2.7. K o n t e n i t u r u g ħ e l u q t a l- p r o d o t t m e d i ċ i n a l i l e s t

Għandha tiġi pprovduta deskrizzjoni tal-kontenitur u tas-sistema/i ta' għeluq li tinkludi l-identità ta' kull materjal tal-imballaġġ immedjat u l-ispeċifikazzjonijiet tagħhom. L-ispeċifikazzjonijiet għandhom jinkludu deskrizzjoni u identifikazzjoni. Il-metodi li mhumiex tal-farmakopea (b'validazzjoni) għandhom jiġu inklużi fejn xieraq.

Għall-materjali mhux funzjonali tal-imballaġġ ta' barra, għandha tiġi pprovduta deskrizzjoni fil-qosor biss. Għall-materjali funzjonali tal-imballaġġ ta' barra, għandha tiġi pprovduta informazzjoni addizzjonali.

3.2.2.8. S t a b b i l t à t a l- p r o d o t t m e d i ċ i n a l i l e s t

a) It-tipi ta' studji mwettqin, il-protokolli użati, u r-riżultati tal-istudji għandhom jingħabru fil-qosor;

b) Ir-riżultati dettaljati tal-istudji ta' stabbiltà, inkluża l-informazzjoni dwar il-proċeduri analitiċi użati sabiex tiġi ġġenerata d-*data* u l-validazzjoni ta' dawn il-proċeduri għandhom jiġu ppreżentati f'format xieraq; fil-każ tal-vaċċini, l-informazzjoni dwar l-istabbiltà kumulattiva għandha tiġi pprovduta fejn xieraq;

c) Għandhom jiġu pprovduti l-protokoll ta' stabbiltà ta' wara l-awtorizzazzjoni u l-impenn ta' stabbiltà.

4. MODULU 4: RAPPORTI MHUX KLINIĊI

4.1. **Format u Preżentazzjoni**

Il-forma ġenerali tal-Modulu 4 hija kif ġej:

— Werrej

— Rapporti tal-istudji

— *Farmakoloġija*

— Farmakodinamiċi Primarji

— Farmakodinamiċi Sekondarji

— Farmakoloġija tas-Sikurezza

— Interazzjonijiet Farmakodinamiċi

— *Farmakokinetika*

— Metodi Analitiċi u Rapporti ta' Validazzjoni

— Assorbiment

— Distribuzzjoni

— Metaboliżmu

— Eskrezzjoni

— Interazzjonijiet Farmakokinetiċi (mhux kliniċi)

— Studji Farmakokinetiċi Oħra

— *Tossikoloġija*

— Tossiċità b'Doża Waħda

— Tossiċità b'Doża Ripetuta

— Ġenotossiċità

— *In vitro*

— *In vivo* (inklużi l-evalwazzjonijiet tossikokinetiċi ta' sostenn)

— Karċinoġeniċità

— Studji fuq terminu twil

— Studji fuq terminu qasir jew medju

— Studji oħra

— Tossiċità Riproduttiva u ta' Żvilupp

— Fertilità u żvilupp bikri tal-embrijun

— Żvilupp embrijo fetali

— Żvilupp prenatali u postnatali

— Studji li fihom il-wild (il-frieħ tal-annimali) jingħata doża u/jew jiġi evalwat ulterjorment

— Tolleranza Lokali

— *Studji Oħra dwar it-Tossiċità*

— Antiġeniċità

— Immunotossiċità

— Studji mekkanistiċi

— Dipendenza

— Metaboliti

— Impuritajiet

— Oħrajn

— Referenzi għal-Letteratura

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

Għandha tingħata attenzjoni speċjali lill-elementi magħżulin li ġejjin.

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

a) it-tossiċità potenzjali tal-prodott u kwalunkwe effett tossiku perikoluż jew mhux mixtieq li jista' jseħħ fil-kundizzjonijiet proposti ta' użu fil-bnedmin; dawn għandhom jiġu evalwati fir-rigward tal-kundizzjoni patoloġika kkonċernata;

b) il-karatteristiċi farmakoloġiċi tal-prodott, f'relazzjoni kemm kwalitattiva kif ukoll kwantitattiva mal-użu propost fil-bnedmin. Ir-riżultati kollha jridu jkunu affidabbli u ta' applikabbiltà ġenerali. Kull fejn xieraq, għandhom jintużaw proċeduri matematiċi u statistiċi fid-disinn tal-metodi sperimentali u fl-evalwazzjoni tar-riżultati.

Barra minn hekk, huwa neċessarju li t-tobba jingħataw informazzjoni dwar il-potenzjal terapewtiku u tossikoloġiku tal-prodott.

(2) Għal prodotti mediċinali bijoloġiċi bħall-prodotti mediċinali immunoloġiċi u l-prodotti mediċinali derivati mid-demm uman jew mill-plażma umana, ir-rekwiżiti ta' dan il-Modulu jista' jkollhom jiġu adattati għall-prodotti individwali; għalhekk il-programm ta' ttestjar imwettaq għandu jiġi ġġustifikat mill-applikant.

Fl-istabbiliment tal-programm ta' ittestjar, għandhom jiġu kkunsidrati dawn li ġejjin:

it-testijiet kollha li jeħtieġu li l-prodott jiġi amministrat b'mod ripetut għandhom jiġu ddiżinjati biex iqisu l-induzzjoni possibbli ta' antikorpi u l-interferenza minnhom;

għandu jiġi kkunsidrat eżami tal-funzjoni riproduttiva, tat-tossiċità embrijonali/fetali u perinatali, tal-potenzjal mutaġeniku u tal-potenzjal karċinoġeniku. Meta kostitwenti li ma jkunux is-sustanza/i attiva/i jkunu inkriminati, il-validazzjoni tat-tneħħija tagħhom tista' tissostitwixxi l-istudju.

(3) It-tossikoloġija u l-farmakokinetika ta' eċċipjent użat għall-ewwel darba fil-qasam farmaċewtiku għandhom jiġu investigati.

(4) Meta hemm possibbiltà ta' degradazzjoni sinifikanti tul il-ħżin tal-prodott mediċinali, trid tiġi kkunsidrata t-tossikoloġija tal-prodotti ta' degradazzjoni.

4.2.1. *Farmakoloġija*

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

— L-ewwel nett, l-azzjonijiet li jirrelataw mal-użu terapewtiku propost għandhom jiġu investigati u deskritti b'mod adegwat. Meta possibbli, għandhom jintużaw assaġġi rikonoxxuti u validati, kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro*. It-tekniki sperimentali ġodda jridu jiġu deskritti fid-dettall sabiex ikunu jistgħu jiġu riprodotti. Ir-riżultati għandhom jiġu espressi f'termini kwantitattivi bl-użu, pereżempju, ta' kurvi doża-effett, ta' kurvi ħin-effett, eċċ. Kull meta possibbli, għandhom isiru paraguni ma' *data* relatata ma' sustanza jew ma' sustanzi b'azzjoni terapewtika simili.

— It-tieni, l-applikant għandu jinvestiga l-effetti potenzjali farmakodinamiċi mhux mixtieqa fuq il-funzjonijiet fiżjoloġiċi. Dawn l-investigazzjonijiet għandhom jitwettqu fuq espożizzjonijiet fil-firxa terapewtika antiċipata u 'l fuq minnha. It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri standard, iridu jiġu deskritti fid-dettall sabiex ikunu jistgħu jiġu riprodotti, u l-investigatur irid jistabbilixxi l-validità tagħhom. Kwalunkwe modifika suspettata tat-tweġibiet li jirriżultaw mill-amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza għandha tiġi investigata.

Għall-interazzjoni tal-prodott mediċinali farmakodinamiku, it-testijiet fuq kombinazzjonijiet ta' sustanzi attivi jistgħu jiġu istigati jew permezz ta' preżunzjonijiet farmakoloġiċi jew permezz ta' indikazzjonijiet ta' effett terapewtiku. Fl-ewwel każ, l-istudju farmakodinamiku għandu juri dawk l-interazzjonijiet, li jistgħu jagħmlu l-kombinazzjoni ta' valur fl-użu terapewtiku. Fit-tieni każ, meta titfittex ġustifikazzjoni xjentifika għall-kombinazzjoni permezz ta' kontroll terapewtiku, l-investigazzjoni għandha tiddetermina jekk l-effetti mistennija mill-kombinazzjoni jistgħux jintwerew fl-annimali, u l-importanza ta' kwalunkwe effett kollaterali għandha mill-inqas tiġi investigata.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Il-farmakokinetika tfisser l-istudju tad-destin tas-sustanza attiva, u tal-metaboliti tagħha, fl-organiżmu, u tkopri l-istudju tal-assorbiment, tad-distribuzzjoni, tal-metaboliżmu (bijotrasformazzjoni) u tal-eskrezzjoni ta' dawn is-sustanzi.

L-istudju ta' dawn il-fażijiet differenti jista' jsir l-aktar permezz ta' metodi fiżiċi, kimiċi jew possibilment bijoloġiċi, u bl-osservazzjoni tal-attività attwali farmakodinamika tas-sustanza proprja.

Informazzjoni dwar id-distribuzzjoni u l-eliminazzjoni għandha tkun neċessarja fil-każijiet kollha meta din id-*data* tkun indispensabbli sabiex jiġi ddeterminat id-dożaġġ għall-bnedmin, u fir-rigward tas-sustanzi kemoterapewtiċi (antibijotiċi, eċċ.) u s-sustanzi li l-użu tagħhom jiddependi fuq l-effetti farmakodinamiċi tagħhom (eż. aġenti dijanjostiċi numerużi, eċċ.).

L-istudji *in vitro* jistgħu wkoll jitwettqu bil-vantaġġ li jintuża materjal uman għall-paragun ma' materjal tal-annimali (jiġifieri l-irbit mal-proteini, il-metaboliżmu, l-interazzjoni mediċinali).

Hija neċessarja investigazzjoni farmakokinetika tas-sustanzi attivi farmakoloġiċi kollha. Fil-każ ta' kombinazzjonijiet ġodda ta' sustanzi magħrufa, li ġew investigati f'konformità mad-dispożizzjonijiet ta' din id-Direttiva, l-istudji farmakokinetiċi jistgħu ma jkunux meħtieġa, jekk it-testijiet tat-tossiċità u l-isperimentazzjoni terapewtika jiġġustifikaw l-ommissjoni tagħhom.

Il-programm farmakokinetiku għandu jitfassal sabiex jippermetti paragun u estrapolazzjoni bejn l-annimali u l-bnedmin.

4.2.3. *Tossikoloġija*

a) Tossiċità b'doża waħda

Test tat-tossiċità b'doża waħda għandu jfisser studju kwalitattiv u kwantitattiv tar-reazzjonijiet tossiċi, li jista' jirriżulta minn amministrazzjoni waħda tas-sustanza jew tas-sustanzi attivi li jinsabu fil-prodott mediċinali, fil-proporzjonijiet u fl-istat fiżikokimiku li fih ikunu preżenti fil-prodott reali.

It-test ta' tossiċità b'doża waħda jrid jsir f'konformità mal-linji gwida rilevanti ppubblikati mill-Aġenzija.

b) Tossiċità b'doża ripetuta

It-testijiet ta' tossiċità b'doża ripetuta huma maħsuba sabiex jikxfu kwalunkwe bidla fiżjoloġika u/jew anatomopatoloġika istigata b'amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza attiva jew kombinazzjoni ta' sustanzi attivi taħt kontroll, u sabiex jiġi ddeterminat kif dawn il-bidliet huma relatati mad-dożaġġ.

Ġeneralment, huwa mixtieq li jitwettqu żewġ testijiet: wieħed fuq terminu qasir, li jdum minn ġimagħtejn sa 4 ġimgħat, u l-ieħor fuq terminu twil. Id-durata ta' dan tal-aħħar għandha tiddependi fuq il-kundizzjonijiet tal-użu kliniku. L-iskop tiegħu hu li jiddeskrivi l-effetti potenzjali avversi li għandha tingħatalhom attenzjoni fl-istudji kliniċi. Id-durata hija definita fil-linji gwida rilevanti ppubblikati mill-Aġenzija.

c) Ġenotossiċità

L-iskopijiet tal-istudji tal-potenzjal mutaġeniku u klastoġeniku huwa li jiżvelaw il-bidliet li sustanza tista' tikkawża fil-materjal ġenetiku tal-individwi jew taċ-ċelloli. Sustanzi mutaġeniċi jistgħu jkunu ta' periklu għas-saħħa ladarba espożizzjoni għal mutaġenu għandha r-riskju li tikkawża mutazzjoni fil-linja ġerminali, bil-possibbiltà ta' disturbi 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

It-testijiet sabiex jiġu żvelati l-effetti karċinoġeniċi normalment għandhom ikunu meħtieġa:

1. Dawn l-istudji għandhom jitwettqu għal kwalunkwe prodott mediċinali li l-użu kliniku mistenni tiegħu jkun għal perjodu mtawwal tal-ħajja ta' pazjent, jew kontinwament jew ripetutament b'mod intermittenti.

2. Dawn l-istudji huma rakkomandati għal xi prodotti mediċinali jekk ikun hemm tħassib dwar il-potenzjal karċinoġenu tagħhom, eż. minn prodott tal-istess klassi jew ta' struttura simili, jew minn evidenza fl-studji ta' tossiċità b'doża ripetuta.

3. L-Istudji b'komposti ġenotossiċi inekwivokabbli mhumiex meħtieġa, ladarba huma preżunti li huma karċinoġeni transspeċi, li jimplikaw periklu għall-bnedmin. Fil-każ li prodott mediċinali bħal dan ikun maħsub sabiex jingħata kronikament lill-bnedmin fi studju kroniku, jista' jkun neċessarju li jiġu individwati l-effetti tumoriġeniċi bikrija.

e) Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-investigazzjoni ta' indeboliment possibbli fil-funzjoni riproduttiva maskili jew femminili kif ukoll effetti ta' ħsara fuq l-ulied għandha ssir permezz ta' testijiet xierqa.

Dawn it-testijiet jinkludu studji tal-effett fuq il-funzjoni riproduttiva adulta maskili jew femminili, studji tal-effetti tossiċi u teratoġeniċi fl-istadji kollha ta' żvilupp mit-tnissil sal-maturità sesswali kif ukoll tal-effetti latenti, meta l-prodott mediċinali taħt investigazzjoni jiġi amministrat lill-mara waqt it-tqala.

L-ommissjoni ta' dawn it-testijiet trid tiġi ġġustifikata b'mod adegwat.

Skont l-użu indikat tal-prodott mediċinali, jistgħu jkunu ġustifikati studji addizzjonali li jindirizzaw l-iżvilupp meta jiġi amministrat il-prodott mediċinali tal-wild.

L-istudji dwar it-tossiċità embrijonali/fetali normalment għandhom jitwettqu fuq żewġ speċijiet mammiferi, li waħda minnhom ma tkunx roditur. L-istudji perinatali u postnatali għandhom jitwettqu f'mill-inqas speċi waħda. Fil-każ li l-metaboliżmu ta' prodott mediċinali fi speċi partikolari jkun magħruf li jkun simili għal dak fil-bniedem, idealment din l-ispeċi tiġi inkluża. Idealment xi waħda mill-ispeċijiet tkun l-istess bħal fl-istudji ta' tossiċità b'doża ripetuta.

L-istat ta' tagħrif xjentifiku fiż-żmien meta tiġi ppreżentata l-applikazzjoni għandu jitqies meta jiġi ddeterminat id-disinn tal-istudju.

f) Tolleranza lokali

L-iskop tal-istudji dwar it-tolleranza lokali huwa li jiġi aċċertat jekk il-prodotti mediċinali (kemm sustanzi attivi kif ukoll eċċipjenti) ikunux tollerati f'siti fil-ġisem, li jistgħu jiġu f'kuntatt mal-prodott mediċinali bħala riżultat tal-amministrazzjoni tiegħu f'użu kliniku. L-istrateġija tal-ittestjar għandha tkun tali li kwalunkwe effett mekkaniku ta' amministrazzjoni jew azzjoni purament fiżikokimika tal-prodott jistgħu jiġu distinti minn dawk tossikoloġiċi jew farmakodinamiċi.

L-ittestjar tat-tolleranza lokali għandu jitwettaq mal-iżvilupp tal-preparat għall-użu mill-bniedem, bl-użu tal-veikolu u/jew tal-eċċipjenti fit-trattament tal-grupp(i) ta' kontroll. Is-sustanzi pożittivi ta' kontroll/referenza għandhom jiġu inklużi meta neċessarju.

Id-disinn tat-testijiet tat-tolleranza lokali (għażla tal-ispeċijiet, tad-durata, tal-frekwenza u tar-rotta ta' amministrazzjoni, tad-dożi) jiddependi fuq il-problema li għandha tiġi investigata u l-kundizzjonijiet proposti ta' amministrazzjoni f'użu kliniku. Ir-reversibbiltà tal-leżjonijiet lokali għandha titwettaq meta rilevanti.

L-istudji fl-annimali jistgħu jiġu sostitwiti b'testijiet *in vitro* validati dment li r-riżultati tat-testijiet ikunu ta' kwalità u ta' utilità paragunabbli għall-iskop tal-evalwazzjoni tas-sikurezza.

Għas-sustanzi kimiċi applikati fuq il-ġilda (eż. dermali, rettali, vaġinali) il-potenzjal ta' sensitizzazzjoni għandu jiġi evalwat f'mill-inqas wieħed mis-

sistemi tat-test attwalment disponibbli (l-assaġġ fuq fenek tal-Indi jew l-assaġġ lokali tal-limfonodi).

5. MODULU 5: RAPPORTI TAL-ISTUDJI KLINIĊI

5.1. Format u Preżentazzjoni

Il-forma ġenerali tal-Modulu 5 hija kif ġej:

— Werrej għar-rapporti tal-istudji kliniċi

— Elenkar tabulari tal-istudji kliniċi kollha

— Rapporti tal-istudji kliniċi

— *Rapporti tal-Istudji Bijofarmaċewtiċi*

— Rapporti tal-Istudji dwar il-Bijodisponibbiltà

— Rapporti tal-Istudji Komparattivi dwar il-Bijodisponibbiltà u l-Bijoekwivalenza

— Rapport tal-Istudju dwar il-Korrelazzjoni *In vitro — In vivo*

— Rapporti dwar il-Metodi Bijoanaliticˇi u Analiticˇi

— *Rapporti tal-Istudji Pertinenti għal Farmakokinetika bl-Użu ta' Bijomaterjali Umani*

— Rapporti tal-Istudji dwar l-Irbit mal-Proteina tal-Plażma

— Rapporti tal-Istudji dwar il-Metaboliżmu Epatiku u l-Interazzjoni

— Rapporti tal-Istudji li Jużaw Bijomaterjali Umani Oħra

— *Rapporti tal-Istudji Farmakokineticˇi Umani*

— Rapporti tal-Istudji Farmakokineticˇi u ta' Tollerabbiltà Inizjali f'Suġġetti f'Saħħithom

— Rapporti tal-Istudji Farmakokineticˇi u ta' Tollerabbiltà Inizjali fil-Pazjenti

— Rapporti tal-Istudji Farmakokineticˇi tal-Fatturi Intrinsiċi

— Rapporti tal-Istudji Farmakokineticˇi tal-Fatturi Estrinsiċi

— Rapporti tal-Istudji Farmakokineticˇi tal-Popolazzjoni

— *Rapporti tal-Istudji Farmakokineticˇi Umani*

— Rapporti tal-Istudji Farmakodinamiċi u Farmakokineticˇi/Farmakodinamiċi f'Suġġetti f'Saħħithom

— Rapporti tal-Istudji Farmakodinamiċi u Farmakokineticˇi/Farmakodinamiċi fil-Pazjenti

— *Rapporti tal-Istudji dwar l-Effikaċja u s-Sikurezza*

— Rapporti tal-Istudji dwar Studji Kliniċi Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Dikjarata

— Rapporti tal-Istudji dwar Studji Kliniċi Mhux Ikkontrollati

— Rapporti tal-Analiżijiet ta' *Data* minn Aktar minn Studju Wieħed li jinkludu kwalunkwe analiżi, metaanaliżi u analiżi komparattiva formali integrata

— Rapporti ta' Studji Oħrajn

— *Rapporti dwar l-Esperjenza ta' Wara l-Kummerċjalizzazzjoni*

— Referenzi għal-Letteratura

5.2. **Kontenut: prinċipji u rekwiżiti bażiċi**

Għandha tingħata attenzjoni speċjali lill-elementi magħżulin li ġejjin.

a) Id-dettalji kliniċi li għandhom jiġu pprovduti skont l-Artikoli 8(3)(i) u 10(1) iridu jippermettu li tiġi ffurmata opinjoni b'bażi tajba u xjentifikament valida dwar jekk il-prodott mediċinali jissodisfax il-kriterji li jirregolaw l-għoti ta' awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. B' konsegwenza, rekwiżit essenzjali huwa li r-riżultati tal-provi kliniċi kollha għandhom jiġu kkomunikati, kemm dawk favorevoli kif ukoll dawk mhux favorevoli.

b) Il-provi kliniċi dejjem iridu jkunu preċeduti minn testijiet farmakoloġiċi u tossikoloġiċi adegwati, imwettqa fuq annimali f'konformità mar-rekwiżiti tal-Modulu 4 ta' dan l-Anness. L-investigatur irid isir jaf il-konklużjonijiet imfasslin mill-istudji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi u b'hekk l-applikant irid jipprovdilu mill-inqas il-fuljett tal-investigatur, li jikkonsisti fl-informazzjoni rilevanti kollha magħrufa qabel il-bidu ta' prova klinika inklużi d-*data* kimika, farmaċewtika u bijoloġika, id-*data* tossikoloġika, farmakokinetika u farmakodinamika fl-annimali u r-riżultati tal-provi kliniċi li saru fil-passat, b'*data* adegwata sabiex jiġu ġġustifikati n-natura, l-iskala u d-durata tal-prova proposta; ir-rapporti kompleti farmakoloġiċi u tossikoloġiċi għandhom jiġu pprovduti fuq talba. Għall-materjali li joriġinaw mill-bniedem jew mill-annimali, il-mezzi kollha disponibbli għandhom jintużaw sabiex tiġi żgurata s-sikurezza mit-trażmissjoni ta' aġenti infettivi qabel il-bidu tal-prova.

c) Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jridu jagħmlu mod biex id-dokumenti kliniċi essenzjali tal-prova (inklużi l-formoli tar-rapporti tal-każijiet) għajr il-files mediċi tas-suġġett, jinżammu mid-detenturi tad-*data*:

— għal mill-inqas 15-il sena wara t-tlestija jew il-waqfien tal-prova,

— jew għal mill-inqas sentejn wara l-għoti tal-aħħar awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni fil-Komunità Ewropea u meta ma hemm l-ebda applikazzjoni pendenti jew prevista għall-kummerċjalizzazzjoni fil-Komunità Ewropea,

— jew għal mill-inqas sentejn wara l-waqfien formali tal-iżvilupp kliniku tal-prodott fil-fażi ta' investigazzjoni.

Il-files mediċi tas-suġġett għandhom jinżammu f'konformità mal-leġiżlazzjoni applikabbli u f'konformità mal-perjodu massimu permess mill-isptar, mill-istituzzjoni jew mit-tabib privat.

Madankollu, id-dokumenti jistgħu jinżammu għal perjodu itwal, jekk dan ikun meħtieġ mir-rekwiżiti regolatorji applikabbli jew bi ftehim mal-isponsor. Hija r-responsabbiltà tal-isponsor li jinforma lill-isptar, lill-istituzzjoni jew lit-tabib privat dwar meta dawn id-dokumenti ma jeħtiġux jinżammu aktar.

L-isponsor jew detentur ieħor tad-*data* għandu jżomm id-dokumentazzjoni l-oħra kollha li tappartjeni għall-prova sakemm il-prodott ikun awtorizzat. Din id-dokumentazzjoni għandha tinkludi: il-protokoll li jinkludi r-raġuni fundamentali, l-objettivi u d-disinn statistiku u l-metodoloġija tal-prova, bil-kundizzjonijiet li fihom titwettaq u tiġi amministrata, u bid-dettalji tal-prodott fil-fażi ta' investigazzjoni, tal-prodott mediċinali ta' referenza u/jew tal-plaċebo użat; il-proċeduri operattivi standard; l-opinjonijiet kollha bil-miktub dwar il-protokoll u l-proċeduri; il-fuljett tal-investigatur; il-formoli tar-rapporti tal-każijiet dwar kull suġġett tal-prova; ir-rapport finali; iċ-ċertifikat(i) tal-awditi, jekk disponibbli. Ir-rapport finali għandu jinżamm mill-isponsor jew mid-detentur sussegwenti għal 5 snin wara li tintemm l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali.

Barra minn hekk, għall-provi mwettqin fil-Komunità Ewropea, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jagħmel kwalunkwe arranġament addizzjonali għall-arkivju tad-dokumentazzjoni f'konformità mad-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2001/20/KE u għall-implimentazzjoni tal-linji gwida dettaljati.

Kwalunkwe bidla fis-sjieda tad-*data* għandha tiġi ddokumentata.

Id-*data* u d-dokumenti kollha għandhom jitqiegħdu għad-dispożizzjoni jekk jintalab hekk mill-awtoritajiet rilevanti.

d) Id-dettalji ta' kull prova klinika jrid ikun fihom dettall suffiċjenti sabiex jippermettu li jsir ġudizzju oġġettiv:

— il-protokoll li jinkludi r-raġuni fundamentali, l-objettivi u d-disinn statistiku u l-metodoloġija tal-prova, bil-kundizzjonijiet li fihom titwettaq u tiġi amministrata, u bid-dettalji tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni użat

— iċ-ċertifikat(i) tal-awditi, jekk disponibbli

— il-lista tal-investigatur(i), u kull investigatur għandu jagħti ismu, l-indirizz, il-karigi, il-kwalifiki u r-responsabiltajiet kliniċi, jgħid fejn saret il-prova u jiġbor l-informazzjoni dwar kull pazjent individwali, inklużi l-formoli tar-rapporti tal-każijiet fuq kull suġġett tal-provi

— ir-rapport finali ffirmat mill-investigatur u għal provi kliniċi f'ħafna ċentri, mill-investigaturi kollha jew mill-investigatur (prinċipali) ta' koordinazzjoni.

e) Id-dettalji tal-provi kliniċi msemmijin hawn fuq għandhom jintbagħtu lill-awtoritajiet kompetenti. Madankollu, bi ftehim mal-awtoritajiet kompetenti, l-applikant jista' jħalli barra parti minn din l-informazzjoni. Dokumentazzjoni kompleta għandha tingħata minnufih fuq talba.

L-investigatur għandu, fil-konklużjonijiet tiegħu dwar l-evidenza sperimentali, jesprimi opinjoni dwar is-sikurezza tal-prodott f'kundizzjonijiet normali ta' użu, it-tolleranza tiegħu, l-effikaċja tiegħu u kwalunkwe informazzjoni utli relatata mal-indikazzjonijiet u mal-kontraindikazzjonijiet, mad-dożaġġ u mad-durata medja tat-trattament kif ukoll kwalunkwe prekawzjoni speċjali li għandha tittieħed tul it-trattament u s-sintomi kliniċi ta' dożaġġ eċċessiv. Meta jirrapporta r-riżultati ta' studju f'ħafna ċentri, l-investigatur prinċipali għandu, fil-konklużjonijiet tiegħu, jesprimi opinjoni dwar is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għan-nom taċ-ċentri kollha.

f) L-osservazzjonijiet kliniċi għandhom jinġabru fil-qosor għal kull prova filwaqt li jiġu indikati:

1) in-numru u s-sess tas-suġġetti ttrattati;

2) l-għażla u d-distribuzzjoni tal-età tal-gruppi ta' pazjenti 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 l-provi kkontrollati jkunu twettqu fil-kundizzjonijiet ta' hawn fuq, jekk il-grupp ta' kontroll:

— ma rċeviex trattament

— irċieva plaċebo

— irċieva prodott mediċinali awtorizzat ieħor b'effett magħruf

— irċieva trattament barra mit-terapija bl-użu ta' prodotti mediċinali

5) il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi osservati;

6) id-dettalji li jikkonċernaw pazjenti li jistgħu ikunu f'riskju akbar, eż. l-anzjani, it-tfal, in-nisa waqt it-tqala jew il-mestrwazzjoni, jew li l-kundizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom teħtieġ kunsiderazzjoni speċjali;

7) il-parametri jew il-kriterji tal-evalwazzjoni tal-effikaċja u r-riżultati f'termini ta' dawn il-parametri;

8) evalwazzjoni statistika tar-riżultati meta din tkun meħtieġa mid-disinn tal-provi u mill-fatturi varjabbli involuti.

g) Apparti minn hekk, l-investigatur dejjem għandu jindika l-osservazzjonijiet tiegħu dwar:

1) kwalunkwe sinjal ta' abitwazzjoni, ta' dipendenza jew ta' diffikultà biex pazjenti jaqtgħu l-prodott mediċinali;

2) kwalunkwe interazzjoni li ġiet osservata ma' prodotti mediċinali oħra amministrati b'mod konkomitanti;

3) il-kriterji li jiddeterminaw l-esklużjoni ta' ċerti pazjenti mill-provi;

4) kwalunkwe mewta li seħħet tul il-prova jew fil-perjodu ta' segwitu.

h) Id-dettalji li jikkonċernaw kombinazzjoni ġdida ta' sustanzi mediċinali jridu jkunu identiċi għal dawk meħtieġa għal prodotti mediċinali ġodda u jridu jissostanzjaw is-sikurezza u l-effikaċja tal-kombinazzjoni.

i) L-ommissjoni totali jew parzjali ta' *data* trid tiġi spjegata. F'każ li jseħħu riżultati mhux mistennija tul il-provi, iridu jitwettqu u jiġu rieżaminati testijiet prekliniċi tossikoloġiċi u farmakoloġiċi ulterjuri.

j) F'każ li l-prodott mediċinali jkun maħsub għal amministrazzjoni għal żmien twil, għandhom jingħataw dettalji ta' kwalunkwe modifika tal-azzjoni farmakoloġika wara amministrazzjoni ripetuta, kif ukoll l-istabbiliment ta' dożaġġ għal żmien twil.

5.2.1. *Rapporti tal-istudji bijofarmaċewtiċi*

Għandhom jiġu pprovduti r-rapporti tal-istudji dwar il-bijodisponibbiltà, ir-rapporti tal-istudji komparattivi dwar il-bijodisponibbiltà, ir-rapporti tal-istudji dwar il-bijoekwivalenza, ir-rapporti tal-istudju ta' korrelazzjoni *in vitro* u *in vivo*, u l-metodi bijoanaliticiu u analiticiu.

Barra minn hekk, għandha ssir valutazzjoni tal-bijodisponibbiltà meta tkun neċessarja sabiex tintwera l-bijoekwivalenza għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Artikolu 10(1)(a).

5.2.2. *Rapporti tal-istudji pertinenti għall-farmakokinetika bl-użu ta' bijomaterjali umani*

Għall-finijiet ta' dan l-Anness, bijomaterjali umani għandhom ifissru kwalunkwe proteina, ċellola, tessut u materjal relatat derivat minn sorsi umani li jintużaw *in vitro* u *ex vivo* sabiex jiġu vvalutati l-proprjetajiet farmakokinetiċi tas-sustanzi mediċinali.

F'dan ir-rigward, għandhom jiġu pprovduti rapporti tal-istudji dwar l-irbit tal-proteina mal-plażma, tal-istudji dwar il-metaboliżmu epatiku u l-interazzjoni tas-sustanzi attivi u tal-istudji li jużaw bijomaterjali umani oħra.

5.2.3. *Rapporti tal-istudji farmakokinetiċi umani*

a) Għandhom jiġu deskritti l-karatteristiċi farmakokinetiċi li ġejjin:

— l-assorbiment (ir-rata u l-firxa),

— id-distribuzzjoni,

— il-metaboliżmu,

— l-eskrezzjoni.

Għandhom jiġu deskritti l-fatturi kliniċi sinifikanti li jinkludu l-implikazzjoni tad-*data* kinetika għar-reġimen ta' dożaġġ speċjalment għall-pazjenti f'riskju, u d-differenzi bejn il-bniedem u l-ispeċijiet tal-annimali użati fl-istudji prekliniċi.

Minbarra l-istudji farmakokinetiċi standard b'kampjuni multipli, l-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni bbażati fuq kampjunar skars tul l-istudji kliniċi jistgħu wkoll jindirizzaw il-mistoqsijiet dwar il-kontribuzzjonijiet ta' fatturi intrinsiċi u estrinsiċi għall-varjabbiltà fir-relazzjoni tar-rispons farmakokinetiku għad-doża. Għandhom jiġu pprovduti r-rapporti tal-istudji farmakokinetiċi u dwar it-tollerabbiltà inizjali fis-suġġetti f'saħħithom u fil-pazjenti, ir-rapporti tal-istudji farmakokinetiċi għall-valutazzjoni tal-effetti tal-fatturi intrinsiċi u estrinsiċi, u r-rapporti tal-istudji farmakokinetiċi tal-popolazzjoni.

b) F'każ li l-prodott mediċinali normalment jiġi amministrat b'mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali oħra, għandhom jingħataw id-dettalji tat-testijiet konġunti ta' amministrazzjoni mwettqa sabiex tintwera modifika possibbli tal-azzjoni farmakoloġika.

L-interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn is-sustanza attiva u prodotti mediċinali jew sustanzi oħra għandhom jiġu investigati.

5.2.4. *Rapporti tal-istudji farmakodinamiċi umani*

a) Għandha tintwera l-azzjoni farmakodinamika korrelatata mal-effikaċja, inklużi:

— ir-relazzjoni bejn id-doża u r-rispons u l-ħin tagħha,

— ġustifikazzjoni għad-dożaġġ u l-kundizzjonijiet ta' amministrazzjoni,

— il-mod ta' azzjoni, jekk possibbli.

Għandha tiġi deskritta l-azzjoni farmakodinamika mhux relatata mal-effikaċja.

Id-dimostrazzjoni tal-effetti farmakodinamiċi fil-bnedmin ma għandhiex fiha nfisha tkun suffiċjenti sabiex jiġu ġġustifikati l-konklużjonijiet li jirrigwardaw kwalunkwe effett terapewtiku partikolari potenzjali.

b) F'każ li l-prodott mediċinali normalment jiġi amministrat b'mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali oħra, għandhom jingħataw id-dettalji tat-testijiet konġunti ta' amministrazzjoni mwettqa sabiex tintwera modifika possibbli tal-azzjoni farmakoloġika.

L-interazzjonijiet farmakodinamiċi bejn is-sustanza attiva u prodotti mediċinali jew sustanzi oħra għandhom jiġu investigati.

5.2.5. *Rapporti tal-istudji tal-effikaċja u tas-sikurezza*

5.2.5.1. Rapporti ta' Studju tal-Istudji Kliniċi Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Dikjarata

B'mod ġenerali, il-provi kliniċi għandhom isiru bħala "provi kliniċi kkontrollati" jekk possibbli, aleatorji u kif xieraq kontra l-plaċebo u kontra prodott mediċinali stabbilit ta' valur terapewtiku ipprovat; kwalunkwe disinn ieħor għandu jiġi ġġustifikat. It-trattament tal-gruppi ta' kontroll ivarja minn każ għal każ u jiddependi wkoll fuq kunsiderazzjonijiet etiċi u fuq iż-żona terapewtika; għalhekk, f'xi każijiet, jista' jkun aktar pertinenti li tiġi paragunata l-effikaċja ta' prodott mediċinali ġdid ma' dik ta' prodott mediċinali ta' valur terapewtiku ppruvat aktar milli mal-effett ta' plaċebo.

(1) Sa fejn possibbli, u partikolarment fil-provi fejn l-effett tal-prodott ma jistax jitkejjel b'mod oġġettiv, għandhom jittieħdu passi sabiex jiġi evitat preġudizzju, inklużi metodi ta' każwalizzazzjoni u ta' rbit.

(2) Il-protokoll tal-prova jrid jinkludi deskrizzjoni dettaljata tal-metodi statistiċi li għandhom jintużaw, in-numru u r-raġunijiet għall-inklużjoni ta' pazjenti (inklużi kalkoli tas-saħħa tal-prova), il-livell ta' sinifikanza li għandha tintuża u deskrizzjoni tal-unità statistika. Il-miżuri meħuda sabiex jiġi evitat preġudizzju, partikolarment il-metodi ta' każwalizzazzjoni, għandhom jiġu ddokumentati. L-inklużjoni ta' numru kbir ta' suġġetti fi prova ma tridx titqies bħala sostitut adegwat għal prova kkontrollata tajjeb.

Id-*data* dwar is-sikurezza għandha tiġi rieżaminata filwaqt li jitqiesu il-linji gwida ppubblikati mill-Kummissjoni, b'attenzjoni partikolari għall-avvenimenti li jirriżultaw f'bidliet ta' doża jew ħtieġa għal medikazzjoni konkomitanti, avvenimenti avversi serji, avvenimenti li jirriżultaw fi rtirar, u mwiet. Kwalunkwe pazjent jew grupp ta' pazjenti f'riskju akbar għandu jiġi identifikat u għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-pazjenti potenzjalment vulnerabbli li jistgħu jkunu preżenti f'numri żgħar, eż. tfal, nisa tqal, anzjani fraġli, nies b'anormalitajiet sinifikanti relatati mal-metaboliżmu jew mal-eskrezzjoni eċċ. Għandha tiġi deskritta l-implikazzjoni tal-evalwazzjoni tas-sikurezza għall-użi possibbli tal-prodott mediċinali.

5.2.5.2. Rapporti ta' studji tal-istudji kliniċi mhux ikkontrollati rapporti tal-analiżijiet tad-*data* minn aktar minn studju wieħed u rapporti ta' studji kliniċi oħra

Dawn ir-rapporti għandhom jiġu pprovduti.

5.2.6. *Rapporti dwar l-esperjenza ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni*

F'każ li l-prodott mediċinali diġà jkun awtorizzat f'pajjiżi terzi, għandha tingħata informazzjoni fir-rigward tar-reazzjonijiet avversi tal-prodott mediċinali kkonċernat u tal-prodotti mediċinali li fihom l-istess sustanza/i attiva/i, fir-rigward tar-rati ta' użu jekk possibbli.

5.2.7. *Formoli tar-rapporti tal-każijiet u elenkar ta' pazjenti individwali*

Meta sottomessi f'konformità mal-Linja Gwida rilevanti ppubblikata mill-Aġenzija, il-formoli tar-rapporti tal-każijiet u l-elenki tad-*data* tal-pazjenti individwali għandhom jiġu pprovduti u ppreżentati fl-istess ordni bħar-rapporti tal-istudji kliniċi u indiċjati skont l-istudju.

PARTI II

DOSSIERS U REKWIŻITI SPEĊIFIĊI TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GĦALL-KUMMERĊJALIZZAZZJONI

Xi prodotti mediċinali jippreżentaw fatturi speċifiċi li jkunu tali li r-rekwiżiti kollha tad-dossier ta' applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni kif stabbilit fil-Parti I ta' dan l-Anness ikunu jeħtieġu li jiġu adattati. Sabiex jitqiesu dawn is-sitwazzjonijiet partikolari, l-applikanti għandhom isegwu preżentazzjoni xierqa u adattata tad-dossier.

1. UŻU MEDIĊINALI STABBILIT SEW

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

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

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

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

a) Il-fatturi li għandhom jitqiesu sabiex jiġi stabbilit użu mediċinali stabbilit sew tal-kostitwenti tal-prodotti mediċinali huma:

— il-ħin li matulu ntużat sustanza,

— l-aspetti kwantitattivi tal-użu tas-sustanza,

— il-grad ta' interess xjentifiku fl-użu tas-sustanza (rifless fil-litteratura xjentifika ppubblikata) u

— il-koerenza tal-valutazzjonijiet xjentifiċi.

Għalhekk, jistgħu ikunu neċessarji perjodi differenti ta' żmien sabiex jiġi stabbilit l-użu stabbilit sew ta' sustanzi differenti. Madankollu, fi kwalunkwe każ, il-perjodu ta' żmien meħtieġ sabiex jiġi stabbilit użu mediċinali stabbilit sew ta' kostitwent ta' prodott mediċinali ma jridx ikun inqas minn 10 snin mill-ewwel użu sistematiku u dokumentat ta' dik is-sustanza bħala prodott mediċinali fil-Komunità.

b) Id-dokumentazzjoni sottomessa mill-applikant għandha tkopri l-aspetti kollha tal-valutazzjoni tas-sikurezza u/jew tal-effikaċja u trid tinkludi jew tirreferi għal rieżami tal-letteratura rilevanti, filwaqt li jitqiesu l-istudji ta' qabel u wara l-kummerċjalizzazzjoni u l-letteratura xjentifika ppubblikata li tikkonċerna l-esperjenza fil-forma ta' studji epidemjoloġiċi u b'mod partikolari tal-istudji epidemjoloġiċi komparattivi. Id-dokumentazzjoni kollha, kemm favorevoli kif ukoll mhux favorevoli, trid tiġi kkomunikata. Fir-rigward tad-dispożizzjonijiet dwar l-"użu mediċinali stabbilit sew", huwa b'mod partikolari neċessarju li jiġi ċċarat li "referenza bijografika" għal sorsi oħra ta' evidenza (studji ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni, studji epidemjoloġiċi, eċċ.), u mhux biss *data* relatata għal testijiet u għal provi, tista' sservi bħala prova valida tas-sikurezza u tal-effikaċja ta' prodott jekk applikazzjoni tispjega u tiġġustifika l-użu ta' dawn is-sorsi ta' informazzjoni b'mod sodisfaċenti.

c) Trid tingħata attenzjoni partikolari lil kwalunkwe informazzjoni nieqsa u trid tingħata ġustifikazzjoni għaliex it-turija ta' livell aċċettabbli tas-sikurezza u/jew tal-effikaċja tista' tiġi sostnuta għalkemm xi studji għadhom nieqsa.

d) Il-ħarsiet ġenerali mhux kliniċi u/jew kliniċi jridu jispjegaw ir-rilevanza ta' kwalunkwe *data* sottomessa li tikkonċerna prodott differenti mill-prodott maħsub għall-kummerċjalizzazzjoni. Irid isir ġudizzju dwar jekk il-prodott studjat jistax jiġi kkunsidrat bħala simili għall-prodott, li għalih saret applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni minkejja d-differenzi eżistenti.

e) L-esperjenza ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni bi prodotti oħra li fihom l-istess kostitwenti hija ta' importanza partikolari u l-applikanti għandhom jagħmlu enfasi speċjali fuq din il-kwistjoni.

2. PRODOTTI MEDIĊINALI ESSENZJALMENT SIMILI

a) L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1)(a)(i) (prodotti essenzjalment simili) għandu jkun fihom id-*data* deskritta fil-Moduli 1, 2 u 3 tal-Parti I ta' dan l-Anness dment li l-applikant ikun ingħata l-kunsens tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni oriġinali sabiex jagħmel kontroreferenza għall-kontenut tal-Moduli 4 u 5 tiegħu.

b) L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1)(a)(iii) (prodotti essenzjalment simili jiġifieri l-mediċini ġeneriċi) għandu jkun fihom id-*data* deskritta fil-Moduli 1, 2 u 3 tal-Parti I ta' dan l-Anness flimkien ma' *data* li turi l-bijodisponibbiltà u l-bijoekwivalenza mal-prodott mediċinali oriġinali dment li dan tal-aħħar ma jkunx prodott mediċinali bijoloġiku (ara l-Parti II, 4 Prodotti mediċinali bijoloġiċi simili).

Għal dawn il-prodotti, il-ħarsiet ġenerali/is-sommarji mhux kliniċi/kliniċi għandhom jiffokaw b'mod partikolari fuq l-elementi li ġejjin:

— ir-raġunijiet għal dikjarazzjoni ta' similarità essenzjali;

— sommarju tal-impuritajiet preżenti f'lottijiet tas-sustanza/i attiva/i kif ukoll dawk tal-prodott mediċinali lest (u meta rilevanti prodotti ta' dekompożizzjoni li jirriżultaw tul il-ħżin) kif propost għall-użu fil-prodott li għandu jiġi kkummerċjalizzat flimkien ma' evalwazzjoni ta' dawn l-impuritajiet;

— evalwazzjoni tal-istudji ta' bijoekwivalenza jew ġustifikazzjoni għaliex ma sarux studji fir-rigward tal-linja gwida dwar "Investigazzjoni tal-Bijodisponibbiltà u tal-Bijoekwivalenza";

— aġġornament tal-letteratura ppubblikata rilevanti għas-sustanza u għall-applikazzjoni attwali. Jista' jkun aċċettabbli li l-artikli fil-ġurnali ta' "rieżami bejn il-pari" jiġu annotati għal dan l-iskop;

— kwalunkwe dikjarazzjoni fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott mhux magħrufa minn jew mifhuma mill-proprjetajiet tal-prodott mediċinali u/jew il-grupp terapewtiku tiegħu għandha tiġi diskussa fil-ħarsiet ġenerali/fis-sommarji mhux kliniċi/kliniċi u sostanzjata mil-letteratura ppubblikata u/jew minn studji addizzjonali.

— jekk applikabbli, l-applikant għandu jipprovdi *data* addizzjonali sabiex tintwera evidenza dwar l-ekwivalenza ta' proprjetajiet ta' sikurezza u ta' effikaċja ta' mliegħ, ta' esteri jew ta' derivattivi differenti ta' sustanza attiva awtorizzata meta jiddikjara similarità essenzjali.

3. *DATA* ADDIZZJONALI MEĦTIEĠA F'SITWAZZJONIJIET SPEĊIFIĊI

Meta s-sustanza attiva ta' prodott mediċinali essenzjalment simili jkun fiha l-istess frazzjoni terapewtika bħall-prodott oriġinali awtorizzat assoċjat ma' kumpless/derivattiv ta' mliegħ/esteri differenti, għandha tintwera evidenza li ma seħħet l-ebda bidla fil-farmakokinetika tal-frazzjoni, fil-farmakodinamika u/jew fit-tossiċità li tista' tbiddel il-profil ta' sikurezza/effikaċja. Jekk dan ma jkunx il-każ, din l-assoċjazzjoni għandha tiġi kkunsidrata bħala sustanza attiva ġdida.

Meta prodott mediċinali jkun maħsub għal użu terapewtiku differenti jew ippreżentat f'forma farmaċewtika differenti jew li għandu jingħata b'mezzi differenti jew f'dożi differenti jew b'pożoloġija differenti, għandhom jingħataw ir-riżultati tat-testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi xierqa u/jew tal-provi kliniċi.

4. PRODOTTI MEDIĊINALI BIJOLOĠIĊI SIMILI

Id-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 10(1)(a) (iii) jistgħu ma jkunux suffiċjenti fil-każ ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi. Fil-każ li l-informazzjoni meħtieġa fil-każ ta' prodotti essenzjalment simili (mediċini ġeneriċi) ma tippermettix li tintwera n-natura simili ta' żewġ prodotti mediċinali bijoloġiċi, għandha tiġi pprovduta *data* addizzjonali, b'mod partikolari l-profil tossikoloġiku u kliniku.

Meta prodott mediċinali bijoloġiku kif definit fil-Parti I, il-paragrafu 3.2 ta' dan l-Anness, li jirreferi għal prodott mediċinali oriġinali li ngħata awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni fil-Komunità, jiġi sottomess għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni minn applikant indipendenti wara l-iskadenza tal-perjodu ta' protezzjoni tad-*data*, għandu jiġi applikat l-approċċ li ġej.

— L-informazzjoni li għandha tiġi fornita ma għandhiex tkun limitata għall-Moduli 1, 2 u 3 (*data* farmaċewtika, kimika u bijoloġika), supplimentata b'*data* dwar il-bijoekwivalenza u l-bijodisponibbiltà. It-tip u l-ammont ta' *data* addizzjonali (jiġifieri *data* klinika tossikoloġika u oħra mhux klinika u klinika xierqa) għandhom jiġu ddeterminati fuq bażi ta' każ b'każ f'konformità mal-linji gwida xjentifiċi rilevanti.

— Minħabba d-diversità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, il-ħtieġa għal studji identifikati previsti fil-Moduli 4 u 5 għandha tkun meħtieġa mill-awtorità kompetenti, filwaqt li titqies il-karatteristika speċifika ta' kull prodott mediċinali individwali.

Il-prinċipji ġenerali li għandhom jiġu applikati huma indirizzati f'linja gwida li tqis il-karatteristiċi tal-prodott mediċinali bijoloġiku kkonċernat ippubblikata mill-Aġenzija. F'każ li l-prodott mediċinali oriġinarjament awtorizzat ikollu aktar minn indikazzjoni waħda, l-effikaċja u s-sikurezza tal-prodott mediċinali ddikjarati bħala simili jridu jiġu ġġustifikati jew, jekk ikun neċessarju, jintwerew separatament għal kull waħda mill-indikazzjonijiet iddikjarati.

5. PRODOTTI MEDIĊINALI TA' KOMBINAZZJONI FISSA

L-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1)(b) għandhom jirrelataw mal-prodotti mediċinali ġodda ta' mill-inqas żewġ sustanzi attivi mhux preċedentement awtorizzati bħala prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa.

Għal dawk l-applikazzjonijiet, għandu jiġi pprovdut dossier komplet (Moduli 1 sa 5) għall-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa. Meta applikabbli, għandha tiġi pprovduta informazzjoni li tirrigwarda s-siti ta' manifattura u l-evalwazzjoni tas-sikurezza tal-aġent aċċidentali.

6. DOKUMENTAZZJONI GĦALL-APPLIKAZZJONIJIET F'ĊIRKOSTANZI EĊĊEZZJONALI

Meta, kif previst fl-Artikolu 22, l-applikant jista' juri li ma jistax jipprovdi *data* komprensiva dwar l-effikaċja u s-sikurezza f'kundizzjonijiet normali ta' użu, minħabba:

— l-indikazzjonijiet li għalihom huwa maħsub il-prodott inkwistjoni jseħħu daqshekk rarament li l-applikant ma jistax raġonevolment ikun mistenni jipprovdi xhieda komprensiva, jew

— fl-istat preżenti tal-għarfien xjentifiku, ma tistax tiġi pprovduta informazzjoni komprensiva, jew

— il-ġbir ta' din l-informazzjoni jmur kontra l-prinċipji ġeneralment aċċettati tal-etika medika,

awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni tista' tingħata soġġett għal ċerti obbligi speċifiċi.

Dawn l-obbligi jistgħu 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-bażi ta' rivalutazzjoni tal-profil ta' benefiċċju/riskju,

— il-prodott mediċinali inkwistjoni jista' jiġi fornit b'riċetta biss u jista' f'ċerti każijiet jiġi amministrat biss taħt sorveljanza medika stretta, possibilment fi sptar u fil-każ ta' radjufarmaċewtiku, minn persuna awtorizzata,

— il-fuljett ta' tagħrif u kwalunkwe informazzjoni medika għandha tiġbed l-attenzjoni tat-tabib għall-fatt li d-dettalji disponibbli li jikkonċernaw il-prodott mediċinali inkwistjoni għadhom inadegwati f'ċerti aspetti speċifikati.

7. APPLIKAZZJONIJIET IMĦALLTA GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦALL-KUMMERĊJALIZZAZZJONI

Applikazzjonijiet imħallta ta' awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandhom ifissru dossiers ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni meta l-Modulu 4 u/jew 5 jikkonsisti f'kombinazzjoni ta' rapporti ta' studji mhux kliniċi u/jew kliniċi limitati mwettqa mill-applikant u ta' referenzi biblijografiċi. Il-Modulu/i l-oħra kollha huma f'konformità mal-istruttura deskritta fil-Parti I ta' dan l-Anness. L-awtorità kompetenti għandha taċċetta l-format propost ippreżentat mill-applikant fuq bażi ta' każ b'każ.

PARTI III

PRODOTTI MEDIĊINALI PARTIKOLARI

Din il-Parti tistabbilixxi r-rekwiżiti speċifiċi relatati man-natura tal-prodotti mediċinali identifikati.

1. PRODOTTI MEDIĊINALI BIJOLOĠIĊI

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

Għall-prodotti mediċinali derivati mid-demm uman jew mill-plażma umana u b'deroga mid-dispożizzjonijiet tal-Modulu 3, ir-rekwiżiti tad-dossier imsemmija fl-"Informazzjoni relatata mal-materjali tal-bidu u mal-materja prima", għall-materjali tal-bidu magħmula mid-demm uman/mill-plażma umana jistgħu jiġu sostitwiti minn Master File dwar il-Plażma ċċertifikat f'konformità ma din il-Parti.

a) P r i n ċ i p j i

Għall-finijiet ta' dan l-Anness:

— Master File dwar il-Plażma għandu jfisser dokumentazzjoni awtonoma, li tkun separata mid-dossier għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni li jipprovdi l-informazzjoni dettaljata rilevanti kollha dwar il-karatteristiċi tal-plażma umana sħiħa użata bħala materjal tal-bidu u/jew materja prima għall-manifattura ta' subfrazzjonijiet/frazzjonijiet intermedji, ta' kostitwenti tal-eċċipjent u ta' sustanza/i attiva, li jkunu parti mill-prodotti mediċinali jew mill-apparat mediku msemmi fid--Direttiva 2000/70/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-16 ta Novembru 2000 li temenda d-Direttiva tal-Kunsill 93/42/KEE dwar il-mezzi mediċi li għandhom fihom derivattivi stabbli tad-demm uman jew plażma umana([13]) .

— Kull ċentru jew stabbiliment għall-frazzjonament/ipproċessar ta' plażma umana għandu jipprepara u jżomm aġġornat sett ta' informazzjoni rilevanti dettaljata msemmija fil-Master File dwar il-Plażma.

— Il-Master File dwar il-Plażma għandu jiġi sottomess lill-Aġenzija jew lill-awtorità kompetenti mill-applikant għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jew lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Meta l-applikant għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jew id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni ivarja mid-detentur tal-Master File dwar il-Plażma, il-Master File dwar il-Plażma għandu jkun magħmul disponibbli lill-applikant jew lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għal sottomissjoni lill-awtorità kompetenti. Fi kwalunkwe każ, l-applikant jew id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jieħu r-responsabbiltà għall-prodott mediċinali.

— L-awtorità kompetenti li tkun qiegħda tivvaluta l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandha tistenna lill-Aġenzija toħroġ iċ-ċertifikat qabel ma tiddeċiedi dwar l-applikazzjoni.

— Kwalunkwe dossier għall-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni li jkun fih kostitwent uman derivat mill-plażma għandu jirreferi għall-Master File dwar il-Plażma li jikkorrispondi għall-plażma użata bħala materjal tal-bidu/materja prima.

b) K o n t e n u t

F'konformità mad-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 109, kif emendat bid-Direttiva 2002/98/KE, li jirreferi għar-rekwiżiti għad-donaturi u l-ittestjar tad-

[13] ĠU L 313, 13.12.2000, p. 22

donazzjonijiet, il-Master File dwar il-Plażma għandu jinkludi informazzjoni dwar il-plażma użata bħala materjal tal-bidu/materja prima, b'mod partikolari:

(1) L-oriġini tal-plażma

(i) informazzjoni dwar iċ-ċentri jew l-istabbilimenti li fihom isir il-ġbir tad-demm/tal-plażma, inkluża l-ispezzjoni u l-approvazzjoni, u *data* epidemjoloġika dwar l-infezzjonijiet trażmissibbli mid-demm.

(ii) informazzjoni dwar iċ-ċentri jew l-istabbilimenti li fihom jitwettaq l-ittestjar tad-donazzjonijiet u tat-taħlitiet ta' plażma, inkluż l-istatus tal-ispezzjoni u tal-approvazzjoni.

(iii) il-kriterji tal-għażla/esklużjoni għad-donaturi tad-demm/tal-plażma.

(iv) is-sistema fis-seħħ li tippermetti li jiġi traċċat il-perkors meħud minn kull donazzjoni mill-istabbiliment tal-ġbir tad-demm/tal-plażma sal-prodotti lesti u viċi versa.

(2) Kwalità u sikurezza tal-plażma

(i) konformità mal-Monografi tal-Farmakopea Ewropea.

(ii) l-ittestjar tad-donazzjonijiet u tat-taħlitiet ta' demm/plażma għal aġenti infettivi, inkluża informazzjoni dwar il-metodi tal-ittestjar u, fil-każ tat-taħlitiet ta' plażma, *data* ta' validazzjoni dwar it-testijiet użati.

(iii) il-karatteristiċi tekniċi tal-boroż għall-ġbir tad-demm u tal-plażma, inkluża informazzjoni dwar is-soluzzjonijiet anitkoagulanti użati.

(iv) il-kundizzjonijiet tal-ħżin u tat-trasport tal-plażma.

(v) il-proċeduri għal kwalunkwe żamma ta' inventarju u/jew perjodu ta' kwarantina.

(vi) il-karatterizzazzjoni tat-taħlita ta' plażma.

(3) Sistema stabbilita bejn il-manifattur tal-prodott mediċinali derivat mill-plażma u/jew il-frazzjonatur/il-proċessur tal-plażma minn naħa, u ċ-ċentri jew l-istabbilimenti tal-ġbir u tal-ittestjar tad-demm/tal-plażma min-naħa l-

oħra, li tiddefinixxi l-kundizzjonijiet tal-interazzjoni tagħhom u l-ispeċifikazzjonijiet miftehmin tagħhom.

Barra minn hekk, il-Master File dwar il-Plażma għandu jipprovdi lista tal-prodotti mediċinali li għalihom il-Master File dwar il-Plażma huwa validu, kemm jekk il-prodotti mediċinali ngħataw awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jew jinsabu fil-proċess li jingħataw din l-awtorizzazzjoni, inklużi l-prodotti mediċinali msemmijin fl-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill li tirrelata għall-implimentazzjoni ta' prattika korretta ta' klinika fit-twettiq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem.

c) E v a l w a z z j o n i u Ċ e r t i f i k a z z j o n i

— Għall-prodotti mediċinali li għadhom mhumiex awtorizzati, l-applikant tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jissottometti dossier komplet lill-awtorità kompetenti, li għandu jkollu miegħu Master File separat dwar il-Plażma meta ma jkunx diġà jeżisti wieħed.

— Il-Master File dwar il-Plażma huwa soġġett għal evalwazzjoni xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija. Evalwazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni Komunitarja għall-Master File dwar il-Plażma, li għandu jkollu miegħu rapport ta' valutazzjoni. Iċ-ċertifikat maħruġ għandu japplika fil-Komunità kollha.

— Il-Master File dwar il-Plażma għandu jiġi aġġornat u ċċertifikat mill-ġdid fuq bażi annwali.

— Il-bidliet introdotti sussegwentement għat-termini ta' Master File dwar il-Plażma jridu jsegwu proċedura ta' evalwazzjoni stabbilita mir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 542/95([14]) li jikkonċerna l-eżami tal-varjazzjonijiet fit-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni li taqa' fil-kamp ta' applikazzjoni tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/93 tat-22 ta' Lulju 1993 li jistipula proċeduri tal-Komunità għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu tal-bniedem u veterinarju u li jistabbilixxi Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali([15]). Il-kundizzjonijiet għall-valutazzjoni ta' dawn il-bidliet huma stabbiliti mir-Regolament (KE) Nru 1085/2003.

— Bħala t-tieni pass għad-dispożizzjonijiet fl-ewwel, fit-tieni, fit-tielet u fir-raba' inċiżi, l-awtorità kompetenti li tagħti jew li tkun tat l-awtorizzazzjoni

[14] ĠU L 55, 11.3.1995, p. 15
[15] ĠU L 214, 24.8.1993, p. 1

għall-kummerċjalizzazzjoni għandha tqis iċ-ċertifikazzjoni, iċ-ċertifikazzjoni mill-ġdid jew il-varjazzjoni tal-Master File dwar il-Plażma rigward il-prodott(i) mediċinali kkonċernat(i).

— B'deroga mid-dispożizzjonijiet tat-tieni inċiż tal-punt preżenti (evalwazzjoni u ċertifikazzjoni), meta Master File dwar il-Plażma jikkorrispondi biss għall-prodotti mediċinali derivati mid-demm/mill-plażma li l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni tagħhom tkun ristretta għal Stat Membru wieħed, l-evalwazzjoni xjentifika u teknika tal-Master File dwar il-Plażma msemmi għandha titwettaq mill-awtorità nazzjonali kompetenti ta' dak l-Istat Membru.

1.2. **Vaċċini**

Għall-vaċċini għall-użu mill-bniedem u b'deroga mid-dispożizzjonijiet tal-Modulu 3 dwar is-"Sustanza/i attiva/i", għandhom japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin meta bbażati fuq l-użu ta' sistema ta' Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin.

Id-dossier ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni ta' vaċċin li ma jkunx vaċċin tal-influwenza umana, għandu jkun meħtieġ li jinkludi Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin għal kull antiġene tal-vaċċin li jkun sustanza attiva ta' dan il-vaċċin.

a) P r i n ċ i p j i

Għall-finijiet ta' dan l-Anness:

— Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin għandu jfisser parti awtonoma tad-dossier ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, li jkun fih l-informazzjoni kollha rilevanti ta' natura bijoloġika, farmaċewtika u kimika li tikkonċerna lil kull waħda mis-sustanzi attivi, li huma parti minn dan il-prodott mediċinali. Il-parti awtonoma tista' tkun komuni għal vaċċin monovalenti u/jew ikkombinat wieħed jew aktar ippreżentati mill-istess applikant jew detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

— Vaċċin jista' jkun fih antiġene ta' vaċċin wieħed jew aktar distinti. Hemm l-istess ammont ta' sustanza/i attiva/i u ta' antiġene/i ta' vaċċin preżenti f'vaċċin.

— Vaċċin ikkombinat fih mill-inqas żewġ antiġeni ta' vaċċin distinti mmirati lejn il-prevenzjoni ta' marda infettiva waħda jew aktar.

— Vaċċin monovalenti huwa vaċċin li fih antiġene tal-vaċċin wieħed immirat lejn il-prevenzjoni ta' marda infettiva waħda.

b) K o n t e n u t

Il-Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin għandu jkun fih l-informazzjoni li ġejja estratta mill-parti rilevanti (Sustanza attiva) tal-Modulu 3 dwar id-"*Data* dwar il-Kwalità" kif deskritta fil-Parti I ta' dan l-Anness:

Sustanza Attiva

1. Informazzjoni ġenerali, inkluża l-konformità mal-monografu/i rilevanti tal-Farmakopea Ewropea.

2. Informazzjoni dwar il-manifattura tas-sustanza attiva: din l-intestatura trid tkopri l-proċess ta' manifattura, l-informazzjoni dwar il-materjali tal-bidu u l-materja prima, il-miżuri speċifiċi dwar TSEs u l-evalwazzjoni tas-sikurezza tal-aġenti aċċidentali u l-faċilitajiet u t-tagħmir.

3. Karatterizzazzjoni tas-sustanza attiva

4. Kontroll tal-kwalità tas-sustanza attiva

5. Standard u materjali ta' referenza

6. Kontenitur u sistema ta' għeluq tas-sustanza attiva

7. Stabbiltà tas-sustanza attiva.

c) E v a l w a z z j o n i u Ċ e r t i f i k a z z j o n i

— Għall-vaċċini ġodda, li fihom antiġene tal-vaċċin ġdid, l-applikant għandu jissottometti lil awtorità kompetenti dossier komplut ta' awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni li jinkludi l-Master Files kollha dwar l-Antiġene tal-Vaċċin li jikkorrispondu għal kull antiġene tal-vaċċin li jkun parti mil-vaċċin il-ġdid meta ma jkun għandu jeżisti l-ebda master file għall-antiġene tal-vaċċin uniku. L-Aġenzija għandha twettaq evalwazzjoni xjentifika u teknika ta' kull Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin. Evalwazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni Ewropea għal kull Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin, li għandu jkollu miegħu rapport ta' evalwazzjoni. Iċ-ċertifikat għandu japplika fil-Komunità kollha.

— Id-dispożizzjonijiet tal-ewwel inċiż għandhom japplikaw ukoll għal kull vaċċin, li jikkonsisti f'kombinazzjoni ġdida ta' antiġeni tal-vaċċini,

irrispettivament minn jekk antiġene tal-vaċċini wieħed jew aktar ikunux parti minn vaċċini diġà awtorizzati fil-Komunità.

— Il-bidliet fil-kontenut ta' Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin għal vaċċin awtorizzat fil-Komunità għandhom ikunu soġġetti għal evalwazzjoni xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija f'konformità mal-proċedura stabbilita fir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1085/2003. Fil-każ ta' evalwazzjoni pożittiva, l-Aġenzija għandha toħroġ ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni Komunitarja għall-Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin. Iċ-ċertifikat maħruġ għandu japplika fil-Komunità kollha.

— B'deroga mid-dispożizzjonijiet tal-ewwel, tat-tieni u tat-tielet inċiżi tal-punt attwali (evalwazzjoni u ċertifikazzjoni), meta Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin jikkorrispondi biss għal vaċċin wieħed li jkun is-suġġett ta' awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni li ma ngħatatx/ma tkunx se tingħata skont proċedura Komunitarja, u dment li l-vaċċin awtorizzat jinkludi antiġeni tal-vaċċini li ma ġewx ivvalutati permezz ta' proċedura Komunitarja, l-evalwazzjoni xjentifika u teknika tal-Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin imsemmi u l-bidliet sussegwenti tiegħu, għandhom jitwettqu mill-awtorità nazzjonali kompetenti li tkun tat l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

— Bħala t-tieni pass għad-dispożizzjonijiet fl-ewwel, fit-tieni, fit-tielet u fir-raba' inċiżi, l-awtorità kompetenti li tagħti jew tkun tat l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandha tqis iċ-ċertifikazzjoni, iċ-ċertifikazzjoni mill-ġdid jew il-varjazzjoni tal-Master File dwar l-Antiġene tal-Vaċċin rigward il-prodott(i) mediċinali kkonċernat(i).

2. RADJUFARMAĊEWTIĊI U PREKURSURI

2.1. **Radjufarmaċewtiċi**

Għall-finijiet ta' dan il-kapitolu, l-applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikoli 6(2) u 9 għandhom jipprovdu dossier komplut fejn għandhom jiġu inklużi d-dettalji speċifiċi li ġejjin:

Modulu 3

a) Fil-kuntest ta' kit radjufarmaċewtiku, li għandu jiġi radjutikkettat wara provvista mill-manifattur, is-sustanza attiva titqies bħala dik il-parti tal-formulazzjoni li tkun maħsuba sabiex iġġorr jew torbot ir-radjunuklide. Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura tal-kits radjufarmaċewtiċi għandha tinkludi dettalji tal-manifattura tal-kit u dettalji tal-ipproċessar finali rakkomandat sabiex jiġi mmanifatturat il-prodott mediċinali radjuattiv. L-ispeċifikazzjonijiet neċessarji tar-radjunuklide għandhom jiġu deskritti f'konformità, meta rilevanti, mal-monografu ġenerali jew mal-monografi speċifiċi tal-Farmakopea Ewropea. Barra minn hekk, għandu jiġi deskritt

kwalunkwe kompost essenzjali għar-radjutikkettar. L-istruttura tal-kompost radjutikkettat għandha tiġi deskritta wkoll.

Għar-radjunuklidi, għandhom jiġu diskussi r-reazzjonijiet nukleari involuti.

F'ġeneratur, ir-radjunuklidi prekursuri u dixxendenti għandhom jiġu kkunsidrati bħala sustanzi attivi.

b) Għandhom jiġu pprovduti d-dettalji tan-natura tar-radjunuklide, l-identità tal-isotopu, l-impuritajiet probabbli, it-trasportatur, l-użu u l-attività speċifika.

c) Il-materjali tal-bidu jinkludu l-materjali ta' irradjazzjoni fil-mira.

d) Għandhom jiġu pprovduti l-kunsiderazzjonijiet dwar il-purità kimika/radjukimika u r-relazzjoni tagħha mal-bijodistribuzzjoni.

e) Għandhom jiġu deskritti l-purità tar-radjunuklide, il-purità radjukimika u l-attività speċifika.

f) Għall-ġeneraturi, huma meħtieġa d-dettalji dwar l-ittestjar għar-radjunuklidi prekursuri/dixxendenti. Għall-elwati ġeneraturi, għandhom jiġu pprovduti t-testijiet għar-radjunuklidi prekursuri u għal kostitwenti oħra tas-sistema ġeneratriċi.

g) Ir-rekwiżit li jiġi espress il-kontenut tas-sustanzi attivi f'termini tal-massa tal-entitajiet attivi għandha tapplika għall-kits radjufarmaċewtiċi biss. Għar-radjunuklidi, ir-radjuattività għandha tiġi espressa f'Becquerels f'data u, jekk neċessarju, f'ħin partikolari b'referenza għaż-żona tal-ħin. It-tip ta' radjazzjoni għandu jiġi indikat.

h) Għall-kits, l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest għandhom jinkludu testijiet dwar il-prestazzjoni tal-prodotti wara r-radjutikkettar. Għandhom jiġu inklużi kontrolli xierqa dwar il-purità radjukimika u radjunuklidika tal-kompost radjutikkettat. Kwalunkwe materjal essenzjali għar-radjutikkettar għandu jiġi identifikat u assaġġat.

i) Għandha tingħata informazzjoni dwar l-istabbiltà għall-ġeneraturi tar-radjunuklide, għall-kits tar-radjunuklide u għall-prodotti radjutikkettati. Għandha tiġi ddokumentata l-istabbiltà waqt l-użu tar-radjufarmaċewtiċi f'kunjetti għal dożi multipli.

Modulu 4

Huwa apprezzat li t-tossiċità tista' tiġi assoċjata ma' doża ta' radjazzjoni. Fid-dijanjożi, din hija konsegwenza tal-użu tar-radjufarmaċewtiċi; fit-terapija, hija l-proprjetà mixtieqa. Għalhekk, l-evalwazzjoni tas-sikurezza u tal-effikaċja tar-radjufarmaċewtiċi għandha tindirizza r-rekwiżiti għall-prodotti mediċinali u l-aspetti tad-dożimetrija tar-radjazzjoni. L-espożizzjoni tal-organi/tat-tessuti għar-radjazzjoni għandha tiġi ddokumentata. L-istimi tad-doża ta' radjazzjoni assorbita għandhom jiġu kkalkolati skont sistema speċifikata rikonoxxuta internazzjonalment permezz ta' rotta partikolari ta' amministrazzjoni.

Modulu 5

Ir-riżultati tal-provi kliniċi għandhom jiġu pprovduti meta jkun applikabbli jew inkella jkun ġustifikat b'xi mod ieħor fil-ħarsiet ġenerali kliniċi.

2.2. **Prekursuri radjufarmaċewtiċi għal skopijiet ta' radjutikkettar**

Fil-każ speċifiku ta' prekursur radjufarmaċewtiku maħsub biss għal skopijiet ta' radjutikkettar, l-objettiv primarju għandu jkun li tiġi ppreżentata informazzjoni li tindirizza l-konsegwenzi possibbli ta' effiċjenza fqira ta' radjutikkettar jew ta' dissoċjazzjoni *in vivo* tal-konjugat radjutikkettat, jiġifieri kwistjonijiet relatati mal-effetti prodotti fil-pazjent minn radjunuklide liberu. Barra minn hekk, huwa wkoll neċessarju li tiġi ppreżentata informazzjoni rilevanti li tirrelata mal-perikli okkupazzjonali, jiġifieri espożizzjoni ta' radjazzjoni għall-persunal tal-isptarijiet u għall-ambjent.

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

Modulu 3

Id-dispożizzjonijiet tal-Modulu 3 għandhom japplikaw għar-reġistrazzjoni ta' prekursuri radjufarmaċewtiċi kif definiti hawn fuq (inċiżi a) sa i)), meta applikabbli.

Modulu 4

Fir-rigward ta' tossiċità b'doża waħda u b'doża ripetuta, għandhom jiġu pprovduti r-riżultati tal-istudji mwettqa f'konformità mad-dispożizzjonijiet relatati mal-prattika tajba tal-laboratorju stabbiliti fid-Direttivi tal-Kunsill 87/18/KEE u 88/320/KEE, sakemm ma tingħatax ġustifikazzjoni sabiex dan ma jsirx.

L-istudji relatati mal-mutaġeniċità dwar ir-radjunuklide mhumiex ikkunsidrati bħala utli f'dan il-każ partikolari.

Għandha tiġi ppreżentata informazzjoni relatata mat-tossiċità kimika u mad-dispożizzjoni tan-nuklide "kiesaħ" rilevanti.

Modulu 5

L-informazzjoni klinika ġenerata mill-istudji kliniċi fuq il-prekursur stess mhijiex ikkunsidrata bħala rilevanti fil-każ speċifiku ta' prekursur radjufarmaċewtiku maħsub biss għal skopijiet ta' radjutikkettar.

Madankollu, għandha tiġi ppreżentata informazzjoni li turi l-utilità klinika tal-prekursur radjufarmaċewtiku meta jkun marbut ma' molekuli portaturi rilevanti.

3. PRODOTTI MEDIĊINALI OMEOPATIĊI

Din it-taqsima tistabbilixxi d-dispożizzjonijiet speċifiċi dwar l-applikazzjoni tal-Moduli 3 u 4 għall-prodotti mediċinali omeopatiċi kif definiti fl-Artikolu 1(5).

Modulu 3

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

a) Terminoloġija

L-isem Latin tal-istokk omeopatiku deskritt fid-dossier ta' applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jrid ikun f'konformità mat-titolu Latin tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tiegħu, skont farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru. Meta jkun rilevanti, għandhom jiġu pprovduti l-isem/ismijiet tradizzjonali użat(i) f'kull Stat Membru.

b) Kontroll tal-materjali tal-bidu

Id-dettalji u d-dokumenti dwar il-materjali tal-bidu, jiġifieri l-materjali kollha użati inklużi l-materja prima u s-sustanzi intermedji sad-dilwizzjoni finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott mediċinali lest, li jkunu mal-

applikazzjoni, għandhom jiġu supplimentati b'*data* addizzjonali dwar l-istokk omeopatiku.

Ir-rekwiżiti ta' kwalità ġenerali għandhom japplikaw għall-materjali tal-bidu u għall-materja prima kif ukoll għall-passi intermedji tal-proċess ta' manifattura sad-dilwizzjoni finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott mediċinali lest. Jekk possibbli, huwa meħtieġ assaġġ jekk ikunu preżenti komponenti tossiċi u jekk il-kwalità ma tistax tiġi kkontrollata mad-dilwizzjoni finali li għandha tiġi inkorporata minħabba l-grad għoli ta' dilwizzjoni. Kull stadju tal-proċess tal-manifattura mill-materjali tal-bidu sad-dilwizzjoni finali li għandhom jiġu inkorporati fil-prodott mediċinali lest irid jiġi deskritt b'mod sħiħ.

F'każ li jkunu involuti dilwizzjonijiet, dawn il-passi tad-dilwizzjoni għandhom isiru f'konformità mal-metodi ta' manifattura omeopatiċi stabbiliti fil-monografu rilevanti tal-Farmakopea Ewropea jew, fl-assenza tagħhom, minn farmakopea uffiċjali ta' Stat Membru.

c) Testijiet ta' kontroll fuq il-prodott mediċinali lest

Ir-rekwiżiti ta' kwalità ġenerali għandhom japplikaw għall-prodotti omeopatiċi mediċinali lesti, u kwalunkwe eċċezzjoni jeħtieġ li tiġi ġġustifikata kif xieraq mill-applikant.

Għandhom jitwettqu identifikazzjoni u assaġġ tal-kostitwenti tossikoloġikament rilevanti kollha. Fil-każ li jista' jiġi ġġustifikat li identifikazzjoni u/jew assaġġ dwar il-kostitwenti tossikoloġikament rilevanti kollha mhijiex possibbli, eż. minħabba d-dilwizzjoni tagħhom fil-prodott mediċinali lest, il-kwalità għandha tintwera permezz ta' validazzjoni kompleta tal-proċess ta' manifattura u ta' dilwizzjoni.

d) Testijiet tal-istabbiltà

Trid tintwera l-istabbiltà tal-prodott mediċinali lest. Id-*data* dwar l-istabbiltà mill-istokks omeopatiċi ġeneralment tkun trasferibbli għad-dilwizzjonijiet/għat-triturazzjonijiet miksubin minnhom. Jekk ma tkun possibbli l-ebda identifikazzjoni jew assaġġ tas-sustanza attiva minħabba l-grad ta' dilwizzjoni, tista' tiġi kkunsidrata *data* dwar l-istabbiltà tal-forma farmaċewtika.

Modulu 4

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

Kwalunkwe informazzjoni nieqsa trid tiġi ġġustifikata, eż. trid tingħata ġustifikazzjoni dwar għaliex dimostrazzjoni ta' livell aċċettabbli ta' sikurezza tista' tiġi sostnuta minkejja li xi studji jkunu neqsin.

4. PRODOTTI MEDIĊINALI ERBALI

L-applikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali erbali għandhom jipprovdu dossier komplet li fih għandhom jiġi inklużi d-dettalji li ġejjin.

Modulu 3

Id-dispożizzjonijiet tal-Modulu 3, inkluża l-konformità mal-monografu/i tal-Farmakopea Ewropea, għandhom japplikaw għall-awtorizzazzjoni tal-prodotti erbali mediċinali. Għandu jitqies l-istat tal-għarfien xjentifiku fiż-żmien meta tiġi ppreżentata l-applikazzjoni.

L-aspetti li ġejjin speċifiċi għall-prodotti erbali mediċinali għandhom jiġu kkunsidrati:

(1) S u s t a n z i e r b a l i u p r e p a r a t i e r b a l i

Għall-finijiet ta' dan l-Anness it-termini "sustanzi u preparati erbali" għandhom jiġu kkunsidrati ekwivalenti għat-termini "mediċini erbali u preparati ta' mediċini erbali", kif definiti fil-Farmakopea Ewropea.

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

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

Sabiex tiġi ddokumentata it-taqsima għas-sustanza/i erbali u l-preparat(i) erbali meta applikabbli, għandhom jiġu pprovduti l-forma fiżika, id-deskrizzjoni tal-

kostitwenti b'attività terapewtika magħrufa jew markaturi (formola molekulari, massa relattiva molekulari, formola strutturali, inkluża l-isterjokimika relattiva u assoluta, il-formola molekulari, u l-massa relattiva molekulari) kif ukoll kostitwent(i) oħra.

Sabiex tiġi ddokumentata t-taqsima dwar il-manifattur tas-sustanza erbali, meta jkun xieraq għandhom jiġu pprovduti l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull fornitur, inklużi l-kuntratturi u kull sit jew faċilità proposta involuta fil-produzzjoni/ġbir u fl-ittestjar tas-sustanza erbali.

Sabiex tiġi ddokumentata t-taqsima dwar il-manifattur tal-preparat erbali, meta jkun xieraq għandhom jiġu pprovduti l-isem, l-indirizz, u r-responsabbiltà ta' kull manifattur, inklużi l-kuntratturi, u kull sit jew faċilità proposta ta' manifattura u ttestjar tal-preparat erbali.

Fir-rigward tad-deskrizzjoni tal-proċess ta' manifattura u tal-kontrolli tal-proċessi għas-sustanza erbali, għandha tiġi pprovduta informazzjoni li tiddeskrivi b'mod adegwat il-produzzjoni u l-ġbir tal-pjanti, inklużi s-sors ġeografiku tal-pjanta mediċinali u l-kundizzjonijiet tal-koltivazzjoni, tal-ħsad, tat-tnixxif u tal-ħżin.

Fir-rigward tad-deskrizzjoni tal-proċess tal-manifattura u tal-kontrolli tal-proċessi għall-preparat erbali, għandha tiġi pprovduta informazzjoni li tiddeskrivi b'mod adegwat il-proċess ta' manifattura tal-preparat erbali, inkluża deskrizzjoni tal-ipproċessar, tas-solventi u ta' reaġenti, tal-istadji ta' purifikazzjoni u tal-istandardizzazzjoni.

Fir-rigward tal-iżvilupp tal-proċess tal-manifattura, għandu jiġi pprovdut sommarju fil-qosor li jiddeskrivi l-iżvilupp tas-sustanza/i erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli, filwaqt li jitqiesu r-rotta ta' amministrazzjoni proposta u l-użu. Meta jkun xieraq, għandhom jiġu diskussi r-riżultati li jipparagunaw il-kompożizzjoni fitokimika tas-sustanza/i erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli użati fis-sostenn ta' *data* bibljografika u s-sustanza/i erbali u l-preparat(i) erbali, meta applikabbli, li jinsabu bħala sustanza/i attiva/i fil-prodott mediċinali erbali li tkun saret applikazzjoni għalih.

Fir-rigward tal-eluċidazzjoni tal-istruttura u ta' karatteristiċi oħra tas-sustanza erbali, għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-karatterizzazzjoni botanika, makroskopika, fitokimika, u l-attività bijoloġika jekk neċessarja.

Fir-rigward tal-eluċidazzjoni tal-istruttura u karatteristiċi oħra tal-preparat erbali, għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-karatterizzazzjoni fitokimika u fiżikokimika u l-attività bijoloġika jekk neċessarja.

Meta applikabbli, għandhom jiġu pprovduti l-ispeċifikazzjonijiet għas-sustanza/i erbali u għall-preparat(i) erbali.

Għandhom jiġu pprovduti l-proċeduri analitiċi użati għall-ittestjar tas-sustanza/i erbali u tal-preparat(i) erbali, meta applikabbli.

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

Fir-rigward tal-analiżi tal-lottijiet, meta applikabbli għandhom jiġu pprovduti deskrizzjoni tal-lottijiet u r-riżultati tal-analiżijiet tal-lottijiet għas-sustanza/i erbali u preparat(i) erbali, inklużi dawk għas-sustanzi farmakopej.

Meta applikabbli, għandha tiġi pprovduta ġustifikazzjoni għall-ispeċifikazzjonijiet għas-sustanza/i erbali u għall-preparat(i) erbali.

Meta applikabbli, għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-istandards ta' referenza jew materjali ta' referenza użati għall-ittestjar tas-sustanza/i erbali u tal-preparat(i) erbali.

Meta s-sustanza jew il-preparat erbali jkunu is-suġġett ta' monografu, l-applikant jista' japplika għal ċertifikat tal-idoneità li ngħata mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini.

(2) P r o d o t t i m e d i ċ i n a l i e r b a l i

Fir-rigward tal-iżvilupp tal-formulazzjoni, għandu jiġi pprovdut sommarju li jiddeskrivi l-iżvilupp tal-prodott erbali mediċinali, b'kunsiderazzjoni tar-rotta ta' amministrazzjoni proposta u l-użu. Meta jkun xieraq, għandhom jiġu pprovduti r-riżultati li jipparagunaw il-kompożizzjoni fitokimika tal-prodotti użati fid-*data* bibljografika ta' sostenn u l-prodott erbali mediċinali li tkun saret applikazzjoni għalih.

5. PRODOTTI MEDIĊINALI ORFNI

— Fil-każ ta' prodott mediċinali orfni fis-sens tar-Regolament (KE) Nru 141/2000, jistgħu jiġu applikati d-dispożizzjonijiet ġenerali tal-Parti II-6 (ċirkostanzi eċċezzjonali). Imbagħad, l-applikant għandu jiġġustifika fis-sommarji mhux kliniċi u f'dawk kliniċi ir-raġunijiet li għalihom mhuwiex possibbli li tiġi pprovduta informazzjoni kompleta u għandu jipprovdi ġustifikazzjoni tal-bilanċ benefiċċju-riskju għall-prodott orfni mediċinali kkonċernat.

— Meta applikant għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għal prodott orfni mediċinali jinvoka d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 10(1)(a)(ii) u l-Parti II-1 ta' dan l-Anness (użu mediċinali stabbilit sew), l-użu sistematiku u dokumentat tas-sustanza kkonċernata jista' jirreferi — bħala deroga — għall-użu ta' dik is-sustanza f'konformità mad-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 5 ta' din id-Direttiva.

PARTI IV

PRODOTTI MEDIĊINALI TA' TERAPIJA AVVANZATA

1. INTRODUZZJONI

L-applikazzjonijiet għal awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, kif definita fil-punt (a) tal-Artikolu 2(1) tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007, għandhom isegwu r-rekwiżiti ta' format (Moduli 1, 2, 3, 4 u 5) deskritti fil-Parti I ta' dan l-Anness.

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tekniċi għall-Moduli 3, 4 u 5 għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi, kif deskritti fil-Parti I ta' dan l-Anness. Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata deskritti fit-taqsimiet 3, 4 u 5 ta' din il-Parti jispjegaw il-mod kif japplikaw ir-rekwiżiti fil-Parti I għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata. Barra minn hekk, fejn xieraq u filwaqt li jitqiesu l-ispeċifiċitajiet tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, ġew stabbiliti rekwiżiti addizzjonali.

Minħabba n-natura speċifika tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, tista' tiġi applikata strateġija bbażata fuq ir-riskju biex tiddetermina l-livell ta' kwalità, id-*data* klinika u mhux klinika li għandha tiġi inkluża fl-applikazzjoni tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, f'konformità mal-linji gwida xjentifiċi relatati mal-kwalità, mas-sikurezza u mal-effikaċja tal-prodotti mediċinali msemmija fil-punt 4 tal-"Introduzzjoni u prinċipji ġenerali".

L-analiżi tar-riskju tista' tkopri l-iżvilupp kollu. Il-fatturi tar-riskju li jistgħu jitqiesu jinkludu: l-oriġini taċ-ċelloli (awtologi, alloġeniċi, eterologi), il-kapaċità ta' propagazzjoni u/jew divrenzjar u li jagħtu bidu għal reazzjoni ta' immunità, il-livell ta' manipulazzjoni ċellulari, il-kombinazzjoni ta' ċelloli b'molekuli bijoattivi jew b'materjali strutturali, in-natura tal-prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni, l-estensjoni tal-kompetenza ta' replikazzjoni tal-viruses jew tal-mikroorganiżmi użati *in vivo*, il-livell ta' integrazzjoni tas-sekwenzi jew tal-ġeni ta' aċidi nuklejċi fil-ġenoma, il-funzjonalità fit-tul, ir-riskju ta' onkoġeniċità u l-mod ta' amministrazzjoni jew użu.

Id-*data* klinika u mhux klinika relevanti disponibbli jew l-esperjenza ma' prodotti mediċinali oħra ta' terapija avvanzata jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati fl-analiżi tar-riskju.

Kwalunkwe devjazzjoni mir-rekwiżiti ta' dan l-Anness għandha tiġi xjentifikament ġustifikata fil-Modulu 2 tad-dossier tal-applikazzjoni. L-analiżi tar-riskju deskritta hawn fuq, meta applikata, għandha wkoll tiġi inkluża u deskritta fil-Modulu 2. F'dan il-każ, għandhom jiġu diskussi l-metodoloġija segwita, in-natura tar-riskji identifikati u l-implikazzjonijiet tal-istrateġija bbażata fuq ir-riskju għall-iżvilupp u l-evalwazzjoni tal-programm u għandha tiġi deskritta kwalunkwe devjazzjoni mir-rekwiżiti tal-Anness li tirriżulta mill-analiżi tar-riskju.

2. DEFINIZZJONIJIET

Għall-għanijiet ta' dan l-Anness, flimkien mad-definizzjonijiet stipulati fir-Regolament (KE) Nru 1394/2007, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet stipulati fit-taqsimiet 2.1 u 2.2.

2.1. **Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni**

Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni jfisser prodott mediċinali bijoloġiku li għandu l-karatteristiċi li ġejjin:

(a) fih sustanza attiva li fiha jew tikkonsisti minn aċidu nuklejku rikombinanti użat fil-bniedem jew mogħti lilu bil-ħsieb ta' regolamentazzjoni, ta' tiswija, ta' sostituzzjoni, ta' żieda jew ta' tħassir ta' sekwenza ġenetika;

(b) l-effett terapewtiku, profilattiku jew djanjostiku tiegħu jirrelata direttament mas-sekwenza tal-aċidu nuklejku rikombinanti, jew mal-prodott ta' espressjoni ġenetika ta' din is-sekwenza.

Il-prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni ma għandhomx jinkludu l-vaċċini kontra l-mard infettiv.

2.2. **Prodott mediċinali ta' terapija ċellulari somatika**

Prodott mediċinali tat-terapija ċellulari somatika jfisser prodott mediċinali bijoloġiku li għandu l-karatteristiċi li ġejjin:

(a) ikollu jew ikun jikkonsisti minn ċelloli jew minn tessuti li ġew soġġetti għal manipulazzjoni sostanzjali b'tali mod li l-karatteristiċi bijoloġiċi, il-funzjonijiet fiżjoloġiċi jew il-proprjetajiet strutturali rilevanti għall-użu kliniku maħsub ikunu nbidlu, jew ta' ċelloli jew tessuti li mhumiex maħsuba biex jintużaw għall-istess funzjoni(jiet) essenzjali fir-riċevitur u fid-donatur;

(b) huwa ppreżentat bħala li għandu proprjetajiet għal, jew jintuża fil-bniedem jew huwa amministrat lill-bniedem bil-ħsieb ta' trattament, ta' prevenzjoni

jew ta' dijanjożi ta' marda permezz tal-azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika taċ-ċelloli jew tat-tessuti tiegħu.

Għall-iskopijiet tal-punt (a), il-manipulazzjonijiet elenkati fl-Anness I tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007, b'mod partikolari, ma għandhomx jitqiesu bħala manipulazzjonijiet sostanzjali.

3. REKWIŻITI SPEĊIFIĊI LI JIRRIGWARDAW IL-MODULU 3

3.1. **Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija avvanzata**

Għandha tiġi pprovduta deskrizzjoni tas-sistema ta' traċċabbiltà li d-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni biħsiebu jistabbilixxi jew jippreserva biex jiżgura li l-prodott individwali u l-materjali tal-bidu u l-materja prima tiegħu, inklużi s-sustanzi kollha li jiġu f'kuntatt maċ-ċelloli jew mat-tessuti li jistgħu jkunu fih, jistgħu jiġu ttraċċati mit-tiftix ta' sorsi ta' provvista, mill-manifattura, mill-imballaġġ, mill-ħżin, mit-trasport u mill-konsenja lill-isptar, lill-istituzzjoni jew lit-tabib privat fejn jintuża l-prodott.

Is-sistema ta' traċċabbiltà għandha tkun komplementari u kompatibbli mar-rekwiżiti stabbiliti fid-Direttiva 2004/23/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([16]), fir-rigward tat-tessuti u taċ-ċelloli tal-bniedem li mhumiex ċelloli tad-demm, u mad-Direttiva 2002/98/KE fir-rigward taċ-ċelloli tad-demm tal-bniedem.

3.2. **Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija tal-ġeni**

3.2.1. *Introduzzjoni: prodott lest, sustanza attiva u materjali tal-bidu*

3.2.1.1. Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni li fih sekwenza/i tal-aċidu nuklejku rikombinanti jew mikroorganiżmu/i jew virus(es) ġenetikament modifikat(i)

Il-prodott mediċinali lest għandu jikkonsisti minn sekwenza/i ta' aċidu nuklejku jew mikroorganiżmu/i jew virus(es) ġenetikament modifikati formulati fil-kontenitur immedjat finali tagħhom għall-użu mediku maħsub. Il-prodott mediċinali lest jista' jkun kombinat ma' apparat mediku jew ma' tagħmir mediku impjantabbli attiv.

Sustanza attiva għandha tikkonsisti minn sekwenza/i ta' aċidu nuklejku jew mikroorganiżmu/i jew virus(es) ġenetikament modifikati.

[16] ĠU L 102, 7.4.2004, p. 48

3.2.1.2. Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni li fih ċelloli ġenetikament modifikati

Il-prodott mediċinali lest għandu jikkonsisti minn ċelloli ġenetikament modifikati fformulati fil-kontenitur finali immedjat għall-użu mediku maħsub. Il-prodott mediċinali lest jista' jkun kombinat ma' apparat mediku jew ma' tagħmir mediku impjantabbli attiv.

Is-sustanza attiva għandha tikkonsisti minn ċelloli ġenetikament modifikati minn wieħed mill-prodotti deskritti fit-Taqsima 3.2.1.1 hawn fuq.

3.2.1.3. Fil-każ tal-prodotti magħmula minn viruses jew minn vetturi virali, il-materjali tal-bidu għandhom ikunu l-komponenti li minnhom jinkiseb il-vettur virali, jiġifieri l-virus taż-żerriegħa ewlenija tal-vettur jew il-plażmidi użati biex jittransfettaw iċ-ċellola ta' inkapsidazzjoni u l-bank ta' ċelloli ewlenin tal-linja ta' ċelloli ta' inkapsidazzjoni.

3.2.1.4. Fil-każ tal-prodotti magħmula minn plażmidi, vetturi mhux virali u mikroorganiżmu/i ġenetikament modifikat(i), il-materjali tal-bidu għandhom ikunu l-komponenti użati biex jiġġeneraw iċ-ċellola produttriċi, jiġifieri l-plażmid, il-batterja ospitanti u l-bank ta' ċelloli ewlenin ta' ċelloli mikrobjali rikombinanti.

3.2.1.5. Fil-każ taċ-ċelloli ġenetikament modifikati, il-materjali tal-bidu għandhom ikunu komponenti użati biex jinkisbu ċelloli ġenetikament modifikati, jiġifieri l-materjali ta' bidu għall-produzzjoni tal-vettur, il-vettur u ċ-ċelloli umani jew dawk tal-annimali. Il-prinċipji tal-prassi tajba ta' manifattura għandhom japplikaw mis-sistema tal-bank użata għall-produzzjoni tal-vettur 'il quddiem.

3.2.2. *Rekwiżiti speċifiċi*

Barra r-rekwiżiti stipulati fit-Taqsima 3.2.1 u 3.2.2 tal-Parti I ta' dan l-Anness, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin:

(a) għandha tingħata informazzjoni dwar il-materjali kollha tal-bidu użati għall-manifattura tas-sustanza attiva, inklużi l-prodotti meħtieġa għall-modifika ġenetika taċ-ċelloli tal-bniedem jew tal-annimali u, kif applikabbli, koltura sussegwenti u preservazzjoni taċ-ċelloli ġenetikament modifikati, filwaqt li jitqies in-nuqqas possibbli ta' stadji ta' purifikazzjoni;

(b) għall-prodotti li jkun fihom mikroorganiżmu jew virus, għandha tiġi pprovduta *data* dwar il-modifika ġenetika, l-analiżi tas-sekwenza, l-attenwazzjoni tal-virulenza, it-tropiżmu għal tessuti u tipi ta' ċelloli speċifiċi, id-dipendenza taċ-ċiklu taċ-ċellola tal-mikroorganiżmu jew tal-virus, il-patoġeniċità u l-karatteristiċi tar-razza parentali;

(c) l-impuritajiet relatati mal-proċess u l-impuritajiet relatati mal-prodott għandhom jiġu deskritti fit-taqsimiet rilevanti tad-dossier, u b'mod partikolari l-kontaminanti tal-virus li kapaċi jirreplikaw jekk il-vettur ikun iddisinjat biex ma jkunx jista' jirreplika;

(d) għall-plażmidi, għandha ssir kwantifikazzjoni tal-forom differenti ta' plażmidi matul il-ħajja tal-ħżin tal-prodott;

(e) għaċ-ċelloli ġenetikament modifikati, għandhom jiġu ttestjati l-karatteristiċi taċ-ċelloli qabel u wara l-modifika ġenetika, kif ukoll qabel u wara kwalunkwe proċedura sussegwenti ta' ffriżar/ħżin.

Għaċ-ċelloli ġenetikament modifikati, flimkien mar-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti għall-prodotti mediċinali ta' terapija ċellulari somatika u l-prodotti ta' inġinerija tat-tessuti (ara t-Taqsima 3.3).

3.3. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija ċellulari somatika u prodotti tal-inġinerija tat-tessuti

3.3.1. *Introduzzjoni: prodott lest, sustanza attiva u materjali tal-bidu*

Il-prodott mediċinali lest għandu jikkonsisti mis-sustanza attiva fformulata fil-kontenitur immedjat tagħha għall-użu mediku maħsub, u fil-kombinazzjoni finali tagħha għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.

Is-sustanza attiva għandha tkun magħmula minn prodotti ta' inġinerija taċ-ċelloli u/jew tat-tessuti.

Sustanzi addizzjonali (pereżempju scaffolds, matriċi, apparati, bijomaterjali, bijomolekuli u/jew komponenti oħra) li jiġu kkombinati ma' ċelloli manipulati li minnhom jifformaw parti integrali għandhom jitqiesu bħala materjali tal-bidu, anki jekk ma jkunux ta' oriġini bijoloġika.

Il-materjali użati matul il-manifattura tas-sustanza attiva (pereżempju mezzi ta' koltura, fatturi ta' tkabbir) u li mhumiex maħsuba biex jifformaw parti mis-sustanza attiva għandhom jitqiesu bħala materja prima.

3.3.2. *Rekwiżiti speċifiċi*

Barra r-rekwiżiti stipulati fit-Taqsima 3.2.1 u 3.2.2 tal-Parti I ta' dan l-Anness, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin:

3.3.2.1. Materjali tal-bidu

(a) Għandu jingħata sommarju tal-informazzjoni malli jsiru donazzjoni, akkwist u ttestjar tat-tessuti u taċ-ċelloli tal-bniedem użati bħala materjali tal-bidu u magħmula f'konformità mad-Direttiva 2004/23/KE. Jekk jintużaw ċelloli jew tessuti mhux f'saħħithom (pereżempju tessut tal-kanċer) bħala materjali tal-bidu, l-użu tagħhom għandu jkun ġustifikat.

(b) Jekk ikunu qed jinġabru popolazzjonijiet ta' ċelloli alloġeniċi, għandhom jiġu deskritti l-istrateġiji u l-miżuri tat-taħlit biex jiżguraw it-traċċabbiltà.

(c) Il-varjabbiltà potenzjali introdotta permezz tat-tessuti u ċ-ċelloli tal-bniedem jew tal-annimal għandha tiġi indirizzata bħala parti mill-validazzjoni tal-proċess tal-manifattura, il-karatterizzazzjoni tas-sustanza attiva u l-prodott lest, l-iżvilupp ta' assaġġi, l-iffissar ta' speċifikazzjonijiet u l-istabbiltà.

(d) Għall-prodotti eterologi bbażati fuq iċ-ċelloli, għandha tingħata informazzjoni dwar is-sors ta' annimali (bħall-oriġini ġeografika, it-trobbija tal-annimali, l-età), il-kriterji speċifiċi ta' aċċettazzjoni, il-miżuri biex jipprevjenu u jimmonitorjaw l-infezzjonijiet fl-annimali użati bħala sorsi jew donaturi, l-ittestjar tal-annimali għal aġenti infettivi, inklużi l-mikroorganiżmi u l-viruses trażmessi vertikalment, u evidenza tal-idoneità tal-faċilitajiet tal-annimali.

(e) Għall-prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli mnissla mill-annimali ġenetikament modifikati, għandhom jiġu deskritti l-karatteristiċi taċ-ċelloli relatati mal-modifika ġenetika. Għandhom jiġu pprovduti deskrizzjoni dettaljata tal-metodu ta' ħolqien u l-karatterizzazzjoni tal-annimal.

(f) Għall-modifika ġenetika taċ-ċelloli, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tekniċi speċifikati fit-Taqsima 3.2.

(g) Ir-reġim ta' ttestjar ta' kwalunkwe sustanza addizzjonali (scaffolds, matriċi, apparati, bijomaterjali, bijomolekuli jew komponenti oħra), li huma kkombinati ma' prodotti ta' inġinerija taċ-ċelloli li jiffurmaw parti integrali minnhom għandu jiġi deskritt u ġġustifikat.

(h) Għall-iscaffolds, għall-matriċi u għall-apparat li jaqgħu taħt id-definizzjoni ta' apparat mediku jew ta' apparat mediku attiv impjantabbli, għandha tingħata l-informazzjoni meħtieġa skont it-Taqsima 3.4 għall-evalwazzjoni tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avvanzata.

3.3.2.2. Proċess ta' manifattura

(a) Il-proċess ta' manifattura għandu jiġi vvalidat biex jiżgura konsistenza tal-lottijiet u tal-proċessi, integrità funzjonali taċ-ċelloli matul il-manifattura u

t-trasport sal-mument tal-applikazzjoni jew tal-amministrazzjoni, u l-istat xieraq ta' divrenzjar.

(b) Jekk iċ-ċelloli jitkabbru direttament jew fuq matriċi, fuq scaffold jew fuq apparat, għandha tingħata informazzjoni dwar il-validazzjoni tal-proċess tal-koltura taċ-ċelloli fir-rigward tat-tkabbir taċ-ċellola, il-funzjoni u l-integrità tal-kombinazzjoni.

3.3.2.3. Karatterizzazzjoni u strateġija ta' kontroll

(a) Għandha tingħata informazzjoni relevanti dwar il-karatterizzazzjoni tal-produzzjoni taċ-ċelloli jew tat-taħlita taċ-ċelloli mil-lat ta' identità, ta' purità (eż. aġenti mikrobiċi aċċidentali u kontaminanti ċellulari), ta' vijabbiltà, ta' potenza, ta' karjoloġija, ta' tumoroġeniċità u ta' idoneità għall-użu mediċinali maħsub. Għandha tingħata prova tal-istabbiltà ġenetika taċ-ċelloli.

(b) Għandha tiġi pprovduta informazzjoni kwalitattiva u, meta possibbli, kwantitattiva dwar impuritajiet relatati mal-prodott u mal-proċess, kif ukoll dwar kwalunkwe materjal li kapaċi jintroduċi prodotti ta' degradazzjoni matul il-produzzjoni. Il-grad tad-determinazzjoni tal-impuritajiet għandu jiġi ġġustifikat.

(c) Jekk ċerti testijiet ta' rilaxx ma jistgħux jitwettqu fuq is-sustanza attiva jew fuq il-prodott lest, iżda biss fuq sustanzi intermedji ewlenin u/jew bħala ttestjar waqt il-manifattura, dan għandu jiġi ġġustifikat.

(d) Meta jkunu preżenti molekoli bijoloġikament attivi (bħalma huma fatturi tat-tkabbir, ċitokini) bħala komponenti tal-prodott ibbażat fuq iċ-ċelloli, l-impatt u l-interazzjoni tagħhom ma' komponenti oħra tas-sustanzi attivi għandhom jiġu kkaratterizzati.

(e) Meta struttura tridimensjonali tkun parti mill-funzjoni maħsuba, l-istat ta' divrenzjar, l-organizzazzjoni strutturali u funzjonali taċ-ċelloli u, meta applikabbli, il-matriċi ekstraċellulari ġġenerata għandhom ikunu parti mill-karatterizzazzjoni għal dawn il-prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli. Meta jkunu meħtieġa, l-investigazzjonijiet li mhumiex kliniċi għandhom jikkomplementaw il-karatterizzazzjoni fiżjokimika.

3.3.2.4. Eċċipjenti

Għall-eċċipjent(i) użat(i) fil-prodotti mediċinali bbażati fuq iċ-ċelloli jew fuq it-tessuti (eż. il-komponenti tal-medium tat-trasport), għandhom ikunu japplikaw ir-rekwiżiti għall-eċċipjenti ġodda, kif stipulati fil-Parti I ta' dan l-Anness, ħlief jekk tkun teżisti *data* dwar l-interazzjonijiet bejn iċ-ċelloli jew it-tessuti u l-eċċipjenti.

3.3.2.5. Studji tal-iżvilupp

Id-deskrizzjoni tal-programm tal-iżvilupp għandha tindirizza l-għażla tal-materjali u tal-proċessi. B'mod partikolari, għandha tiġi diskussa l-integrità tal-popolazzjoni taċ-ċelloli bħal fil-formulazzjoni finali.

3.3.2.6. Materjali ta' referenza

Standard ta' referenza, relevanti u speċifiku għas-sustanza attiva u/jew għall-prodott lest, għandu jiġi ddokumentat u kkaratterizzat.

3.4. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li jkun fihom l-apparati

3.4.1. *Prodott mediċinali ta' terapija avvanzata li jkun fih l-apparati kif imsemmi fl-Artikolu 7 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007*

Għandhom jingħataw deskrizzjoni tal-karatteristiċi fiżiċi u l-prestazzjoni tal-prodott u deskrizzjoni tal-metodi ta' disinn tal-prodott.

Għandhom jiġu deskritti l-interazzjoni u l-kompatibbiltà bejn il-ġeni, iċ-ċelloli u/jew it-tessuti u l-komponenti strutturali.

3.4.2. *Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinati kif definiti fl-Artikolu 2(1)(d) tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007*

Għall-parti ċellulari jew dik tat-tessuti tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avvanzata, għandhom ikunu japplikaw ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija ċellulari somatika u prodotti tal-inġinerija tat-tessuti stipulati fit-Taqsima 3.3 u, fil-każ ta' ċelloli ġenetikament modifikati, għandhom ikunu japplikaw ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni stipulati fit-Taqsima 3.2.

L-apparat mediku jew l-apparat mediku attiv impjantabbli jista' jkun parti integrali tas-sustanza attiva. Meta l-apparat mediku jew l-apparat mediku attiv impjantabbli jiġi kkombinat maċ-ċelloli fil-mument tal-manifattura jew tal-applikazzjoni jew ta' meta jittieħdu l-prodotti lesti, dan għandu jitqies bħala parti integrali mill-prodott lest.

Għandha tiġi pprovduta l-informazzjoni relatata mal-apparat mediku jew mal-apparat mediku attiv impjantabbli (li jkun parti integrali mis-sustanza attiva jew mill-prodott lest) li tkun relevanti għall-evalwazzjoni tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avvanzata. Din l-informazzjoni għandha tinkludi:

(a) informazzjoni dwar l-għażla u l-funzjoni maħsuba tal-apparat mediku jew tal-apparat mediku attiv impjantabbli u prova tal-kompatibbiltà tal-apparat ma' komponenti oħra tal-prodott;

(b) evidenza ta' konformità tal-parti tal-apparat mediku mar-rekwiżiti essenzjali stabbiliti fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 93/42/KEE([17]), jew ta' konformità tal-parti tal-apparat mediku attiv impjantabbli mar-rekwiżiti essenzjali stabbiliti fl-Anness 1 tad-Direttiva tal-Kunsill 90/385/KEE([18]);

(c) meta jkun applikabbli, evidenza tal-konformità tal-apparat mediku jew tat-tagħmir mediku impjantabbli mar-rekwiżiti tal-BSE/TSE stabbiliti fid-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/32/KE([19]);

(d) meta disponibbli, ir-riżultati ta' kwalunkwe valutazzjoni tal-parti tal-apparat mediku jew tal-parti tal-apparat mediku attiv impjantabbli minn korp notifikat f'konformità mad-Direttiva 93/42/KEE jew mad-Direttiva 90/385/KEE.

Il-korp notifikat li jkun wettaq il-valutazzjoni msemmija fil-punt (d) ta' din it-taqsima għandu fuq talba tal-awtorità kompetenti li tivvaluta l-applikazzjoni, jagħmel kwalunkwe informazzjoni relatata mar-riżultati tal-valutazzjoni disponibbli f'konformità mad-Direttiva 93/42/KEE jew mad-Direttiva 90/385/KEE. Din tista' tinkludi informazzjoni u dokumenti li jinsabu fl-applikazzjoni tal-valutazzjoni tal-konformità kkonċernata, meta jkunu neċessarji għall-evalwazzjoni tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avvanzata fis-sħuħija tiegħu.

4. REKWIŻITI SPEĊIFIĊI LI JIRRIGWARDAW IL-MODULU 4

4.1. **Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija avvanzata**

Ir-rekwiżiti tal-Parti I, il-Modulu 4 ta' dan l-Anness dwar l-ittestjar farmakoloġiku u tossikoloġiku tal-prodotti mediċinali jista' ma jkunx dejjem xieraq minħabba l-proprjetajiet strutturali u bijoloġiċi uniċi u diversi tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata. Ir-rekwiżiti tekniċi fit-Taqsimiet 4.1, 4.2 u 4.3 hawn taħt jispjegaw kif ir-rekwiżiti fil-Parti I ta' dan l-Anness japplikaw għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata. Meta xieraq u filwaqt li jitqiesu l-ispeċifiċitajiet tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, ġew stipulati rekwiżiti addizzjonali.

Ir-raġunijiet għall-iżvilupp mhux kliniku u l-kriterji użati għall-għażla tal-ispeċijiet u tal-mudelli rilevanti (*in vitro* u *in vivo*) għandhom jiġu diskussi u

[17] ĠU L 169, 12.7.1993, p. 1
[18] ĠU L 189, 20.7.1990, p. 17
[19] ĠU L 105, 26.4.2003, p. 18

ġġustifikati fil-ħarsa ġenerali preklinka. Il-mudell(i) magħżul(a) tal-annimali jista'/jistgħu jinkludi/u annimali immunodefiċenti, knockout, umanizzati jew transġeniċi. Għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' mudelli omologi (eż. ċelloli tal-ġrieden analizzati fil-ġrieden) jew ta' mudelli li jimitaw marda, speċjalment għall-istudji ta' immunoġeniċità u ta' immunotossiċità.

Flimkien mar-rekwiżiti tal-Parti I, għandhom jiġu pprovduti is-sikurezza, l-idoneità u l-bijokompatibbiltà tal-komponenti strutturali kollha (bħalma huma l-matriċi, l-iscaffolds u l-apparati) u kwalunkwe sustanza addizzjonali (bħalma huma l-prodotti ċellulari, il-bijomolekuli, u s-sustanzi kimiċi), li jinsabu fil-prodott lest. Għandhom jitqiesu l-proprjetajiet fiżiċi, mekkaniċi, kimiċi u bijoloġiċi.

4.2. **Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija tal-ġeni**

Biex jiġu ddeterminati l-firxa u t-tip tal-istudji mhux kliniċi biex jiġi ddeterminat il-livell xieraq tad-*data* dwar is-sikurezza mhux klinika, għandhom jitqiesu d-disinn u t-tip tal-prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni.

4.2.1. *Farmakoloġija*

(a) L-istudji *in vitro* u *in vivo* tal-azzjonijiet relatati mal-użu terapewtiku propost (jiġifieri l-istudji farmakodinamiċi ta' "prova tal-kunċett") għandhom jiġu pprovduti bl-użu ta' mudelli u speċijiet relevanti tal-annimali mfassla biex juru li s-sekwenza tal-aċidu nuklejku tilħaq il-mira maħsuba tagħha (l-organu jew iċ-ċelloli mmirati) u tipprovdi l-funzjoni maħsuba tagħha (livell ta' espressjoni u attività funzjonali). Għandha tingħata d-durata tal-funzjoni tas-sekwenza tal-aċidu nuklejku u tar-reġim propost ta' dożaġġ fl-istudji kliniċi.

(b) Selettività fil-mira: Meta l-prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni jkun maħsub li jkollu funzjonalità selettiva jew ristretta għall-mira, għandhom jiġu pprovduti l-istudji li jikkonfermaw l-ispeċifiċità u t-tul ta' żmien ta' funzjonalità u l-attività fiċ-ċelloli u t-tessuti mmirati.

4.2.2. *Farmakokinetika*

(a) L-istudji ta' bijodistribuzzjoni għandhom jinkludu investigazzjonijiet dwar il-persistenza, il-klirjanza u l-mobilizzazzjoni. L-istudji ta' bijodistribuzzjoni addizzjonalment għandhom jindirizzaw ir-riskju ta' trażmissjoni tal-linja ġerminali.

(b) L-investigazzjonijiet ta' taħrif u r-riskju ta' trażmissjoni lill-partijiet terzi għandhom jingħataw flimkien mal-valutazzjoni tar-riskju, ħlief jekk debitament ġustifikat mod ieħor fl-applikazzjoni abbażi tat-tip ta' prodott ikkonċernat.

4.2.3. *Tossikoloġija*

(a) It-tossiċità tal-prodott mediċinali lest tat-terapija tal-ġeni għandha tiġi vvalutata. Barra minn hekk, skont it-tip ta' prodott, se jitqiesu l-ittestjar individwali tas-sustanza attiva u l-eċċipjenti, għandu jiġi evalwat l-effett *in vivo* tal-prodotti relatati ma' sekwenza espressa tal-aċidu nuklejku mhux maħsuba għall-funzjoni fiżjoloġika.

(b) L-istudji fuq it-tossiċità b'doża waħda jistgħu jiġu kkombinati mal-istudji dwar il-farmakoloġija u l-farmakokinetika, eż. biex tiġi investigata l-persistenza.

(c) L-istudji fuq it-tossiċità b'doża ripetuta għandhom jingħataw meta jkun maħsub dożaġġ multiplu ta' suġġetti umani. Il-forma u l-iskema ta' amministrazzjoni għandhom jirriflettu mill-qrib id-dożaġġ kliniku ppjanat. Għal dawk il-każijiet fejn dożaġġ uniku jista' jirriżulta f'funzjonalità fit-tul tas-sekwenza tal-aċidu nuklejku fil-bniedem, għandhom jitqiesu studji ta' tossiċità ripetuta. Id-durata tal-istudji tista' tkun aktar minn dik tal-istudji ta' tossiċità standard skont il-persistenza tal-prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni u r-riskji potenzjali antiċipati. Għandha tingħata ġustifikazzjoni għad-durata.

(d) Għandha tiġi studjata l-ġenotossiċità. Minkejja dan, l-istudji standard ta' tossiċità għandhom jitwettqu biss meta jkunu meħtieġa għall-ittestjar ta' impurità speċifika jew ta' komponent ta' sistema ta' trażmissjoni.

(e) Għandha tiġi studjata l-karċinoġenità. Ma għandhomx ikunu meħtieġa studji standard li jissuktaw matul il-ħajja, ta' karċinoġeniċità fir-rodituri. Minkejja dan, skont it-tip ta' prodott, il-potenzjal tumuroġeniku għandu jiġi evalwat fil-mudelli relevanti *in vivo/in vitro*.

(f) Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp: Għandhom jiġu pprovduti studji dwar l-effetti fuq il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva ġenerali. Għandhom jiġu pprovduti studji embrijofetali u perinatali tat-tossiċità u studji ta' trażmissjoni tal-linja ġerminali, ħlief jekk debitament ġustifikat mod ieħor fl-applikazzjoni abbażi tat-tip ta' prodott ikkonċernat.

(g) *Studji addizzjonali dwar it-tossiċità*

— Studji ta' integrazzjoni: għandhom jiġu pprovduti studji ta' integrazzjoni għal kwalunkwe prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni, ħlief jekk in-nuqqas ta' dawn l-istudji hija xjentifikament ġustifikata, pereżempju minħabba li s-sekwenzi tal-aċidu nuklejku mhumiex se jidħlu fin-nukleu taċ-ċellola. Għall-prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni li mhumiex mistennija li jkunu kapaċi li jintegraw, għandhom jitwettqu studji ta'

integrazzjoni, jekk id-*data* tal-bijodistribuzzjoni jindikaw riskju għal trażmissjoni tal-linja ġerminali.

— Immunoġeniċità u immunotossiċità: għandhom jiġu studjati l-effetti immunoġeniċi u immunotossiċi potenzjali.

4.3. **Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija ċellulari somatika u prodotti tal-inġinerija tat-tessuti**

4.3.1. *Farmakoloġija*

(a) L-istudji farmakoloġiċi primarji għandhom ikunu adattati biex juru l-prova tal-kunċett. Għandha tiġi studjata l-interazzjoni tal-prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli mat-tessut ta' madwarhom.

(b) Għandhom jiġu ddeterminati l-ammont ta' prodott meħtieġ biex jinkiseb l-effett mixtieq/id-doża effettiva, u skont it-tip ta' prodott, il-frekwenza tad-dożaġġ.

(c) Għandhom jitqiesu l-istudji farmakoloġiċi sekondarji biex jiġu evalwati l-effetti fiżjoloġiċi potenzjali li mhumiex relatati mal-effett terapewtiku mixtieq tal-prodott mediċinali ta' terapija ċellulari somatika, tal-prodott tal-inġinerija tat-tessuti jew ta' sustanzi addizzjonali, minħabba li l-molekuli bijoloġikament attivi minbarra l-proteina/i ta' interess tista'/jistgħu tnixxi/jnixxu jew il-proteina/i ta' interess jista' jkollha/jkollhom sit fil-mira mhux mixtieq.

4.3.2. *Farmakokinetika*

(a) L-istudji konvenzjonali tal-farmakokinetika għall-investigazzjoni tal-assorbiment, tad-distribuzzjoni u tal-metaboliżmu u tal-eskrezzjoni ma għandhomx ikunu meħtieġa. Minkejja dan, skont it-tip ta' prodott, il-parametri bħalma huma l-vijabbiltà, il-longevità, id-distribuzzjoni, it-tkabbir, id-divrenzjar u l-migrazzjoni għandhom jiġu investigati, ħlief jekk debitament ġustifikat mod ieħor fl-applikazzjoni abbażi tat-tip ta' prodott ikkonċernat.

(b) Għall-prodotti mediċinali ta' terapija ċellulari somatika u għal prodotti ta' inġinerija tat-tessuti, li jipproduċu bijomolekuli attivi sistematikament, għandhom jiġu studjati d-distribuzzjoni, id-durata u l-ammont ta' espressjoni ta' dawn il-molekuli.

4.3.3. *Tossikoloġija*

(a) It-tossiċità tal-prodott lest għandha tiġi vvalutata. Għandhom jitqiesu l-ittestjar individwali tas-sustanza/i attiva/i, l-eċċipjenti, is-sustanzi addizzjonali, u kwalunkwe impurità relatata mal-proċess.

(b) Id-durata tal-osservazzjonijiet jista' jkun itwal milli fi studji standard ta' tossiċità u għandhom jitqiesu t-tul ta' ħajja antiċipata tal-prodott mediċinali, flimkien mal-profil farmakodinamiku u farmakokinetiku tiegħu. Għandha tingħata ġustifikazzjoni tad-durata.

(c) L-istudji konvenzjonali ta' karċinoġeniċità u ġenotossiċità ma għandhomx ikunu meħtieġa, ħlief fir-rigward tal-potenzjal tumuroġeniku tal-prodott.

(d) Għandhom jiġu studjati l-effetti immunoġeniċi u immunotossiċi potenzjali.

(e) Fil-każ ta' prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli li fihom ċelloli tal-annimali, it-tħassib speċifiku assoċjat bħalma huma trażmissjoni lill-bniedem ta' patoġeni eterologi għandu jiġi indirizzat.

5. REKWIŻITI SPEĊIFIĊI LI JIRRIGWARDAW IL-MODULU 5

5.1. **Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija avvanzata**

5.1.1. Ir-rekwiżiti speċifiċi f'din it-Taqsima tal-Parti IV huma rekwiżiti addizzjonali għal dawk stipulati fil-Modulu 5 fil-Parti I ta' dan l-Anness.

5.1.2. Meta l-applikazzjoni klinika tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata tirrikjedi terapija speċifika konkomitanti u tinvolvi proċeduri kirurġiċi, il-proċedura terapewtika bħala entità sħiħa għandha tiġi investigata u deskritta. Għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-istandardizzazzjoni u l-ottimizzazzjoni ta' dawk il-proċeduri matul l-iżvilupp kliniku.

Meta l-apparati mediċi użati matul il-proċeduri kirurġiċi għall-applikazzjoni, għall-impjantazzjoni jew għall-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali ta' terapija avvanzata jistgħu jkollhom impatt fuq l-effikaċja jew fuq is-sikurezza tal-prodott ta' terapija avvanzata, għandha tingħata informazzjoni dwar dawn l-apparati.

L-għarfien espert speċifiku meħtieġ sabiex jitwettqu l-attivitajiet ta' applikazzjoni, ta' impjantazzjoni, ta' amministrazzjoni jew ta' segwitu għandu jiġi definit. Meta jkun neċessarju, għandu jiġi pprovdut il-pjan ta' taħriġ ta' professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar il-proċeduri ta' użu, ta' applikazzjoni, ta' impjantazzjoni jew ta' amministrazzjoni ta' dawn il-prodotti.

5.1.3. Minħabba li, fid-dawl tan-natura tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, il-proċess tagħhom ta' manifattura jista' jinbidel matul l-iżvilupp kliniku, jistgħu jkunu meħtieġa studji addizzjonali li juru l-komparabbiltà.

5.1.4. Matul l-iżvilupp kliniku, għandhom jiġu indirizzati r-riskji li jirriżultaw minn aġenti infettivi potenzjali jew l-użu tal-materjal imnissel minn sorsi tal-annimali u l-miżuri meħuda biex inaqqsu dan it-tip ta' riskju.

5.1.5. L-għażla tad-doża u s-sistema tal-użu għandhom jiġu definiti mill-istudji ta' sejbien tad-doża.

5.1.6. L-effikaċja tal-indikazzjonijiet proposti għandha tiġi appoġġata minn riżultati rilevanti minn studji kliniċi li jużaw punti ta' limitu klinikament sinifikanti għall-użu maħsub. F'ċerti kundizzjonijiet kliniċi, tista' tintalab evidenza tal-effikaċja fit-tul. Għandha tiġi pprovduta l-istrateġija għall-valutazzjoni tal-effikaċja fit-tul.

5.1.7. Strateġija għas-segwitu fit-tul tas-sikurezza u tal-effikaċja għandha tiġi inkluża fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskji.

5.1.8. Għall-prodotti mediċinali kombinati ta' terapija avvanzata, l-istudji dwar is-sikurezza u l-effikaċja għandhom jitfasslu għall- l-prodott kombinat bħala entità sħiħa u jitwettqu fuqu.

5.2. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija tal-ġeni

5.2.1. *Studji farmakokinetiċi fuq il-bniedem*

L-istudji farmakokinetiċi fuq il-bniedem għandhom jinkludu dawn l-aspetti:

(a) studji ta' taħrif biex jindirizzaw l-eskrezzjoni tal-prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni;

(b) studji ta' bijodistribuzzjoni;

(c) studji farmakokinetiċi tal-prodott mediċinali u l-frazzjonijiet tal-espressjoni ġenika (pereżempju proteini espressi jew firem ġenomiċi).

5.2.2. *Studji farmakodinamiċi fuq il-bniedem*

L-istudji farmakodinamiċi fuq il-bniedem għandhom jindirizzaw l-espressjoni u l-funzjoni tas-sekwenza tal-aċidu nuklejku wara l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni.

5.2.3. *Studji dwar is-sikurezza*

L-istudji dwar is-sikurezza għandhom jindirizzaw l-aspetti li ġejjin:

(a) l-emerġenza ta’ vettur kompetenti ta’ replikazzjoni;

(b) l-emerġenza ta’ varjetajiet ġodda;

(c) ir-riassortiment tas-sekwenzi ġenomiċi eżistenti;

(d) il-proliferazzjoni neoplastika minħabba mutaġeniċità inserzjonali.

5.3. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika

5.3.1. *Prodotti mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika fejn il-mod ta’ azzjoni huwa bbażat fuq il-produzzjoni ta’ bijomolekula/i attiva/i definita/i*

Għall-prodotti mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika li fihom il-mod ta’ azzjoni huwa bbażat fuq il-produzzjoni ta’ bijomolekula/i attiva/i definita/i, il-profil farmakokinetiku (partikolarment id-distribuzzjoni, id-durata u l-ammont ta’ espressjoni) ta’ dawn il-molekuli għandu jiġi indirizzat, jekk fattibbli.

5.3.2. *Bijodistribuzzjoni, persistenza, u aċċettazzjoni fit-tul tal-komponenti tal-prodott mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika*

Il-bijodistribuzzjoni, il-persistenza, u l-aċċettazzjoni fit-tul tal-komponenti tal-prodott mediċinali ta’ terapija ċellulari somatika għandhom jiġu indirizzati matul l-iżvilupp kliniku.

5.3.3. *Studji dwar is-sikurezza*

L-istudji dwar is-sikurezza għandhom jindirizzaw l-aspetti li ġejjin:

(a) distribuzzjoni u aċċettazzjoni wara l-amministrazzjoni;

(b) aċċettazzjoni ektopika;

(c) trasformazzjoni onkoġenika u l-fedeltà tal-linjaġġ taċ-ċelloli/tat-tessuti.

5.4. Rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti tal-inġinerija tat-tessuti

5.4.1. *Studji farmakokinetiċi*

Meta l-istudji farmakokinetiċi konvenzjonali ma jkunux rilevanti għall-prodotti tal-inġinerija tat-tessuti, il-bijodistribuzzjoni, il-persistenza u d-degradazzjoni tal-komponenti tal-prodott tal-inġinerija tat-tessuti għandhom jiġu indirizzati matul l-iżvilupp kliniku.

5.4.2. *Studji farmakodinamiċi*

L-istudji farmakodinamiċi għandhom jitfasslu u jiġu adattati għall-ispeċifiċitajiet tal-prodotti tal-inġinerija tat-tessuti. Għandhom jingħataw l-

evidenza għall-“prova ta’ kunċett” u l-kinetika tal-prodott biex tinkiseb ir-riġenerazzjoni, it-tiswija jew is-sostituzzjoni maħsuba. Għandhom jitqiesu l-indikaturi farmakodinamiċi xierqa, relatati mal-funzjoni(jiet) u l-istruttura maħsuba.

5.4.3. *Studji dwar is-sikurezza*

Għandha tapplika t-Taqsima 5.3.3.

ANNESS III

KUNDIZZJONIJIET GĦALL-KWALIFIKA TA' PERSUNA KWALIFIKATA

1. Il-persuna kwalifikata għandu jkollha lawrja universitarja f'waħda jew aktar mid-dixxiplini xjentifiċi li ġejjin: il-farmaċija, il-mediċina, il-mediċina veterinarja, il-kimika, il-kimika u t-teknoloġija farmaċewtiċi, il-bijoloġija.

2. Il-persuna kwalifikata għandha tkun kisbet esperjenza prattika full-time fuq mill-inqas sentejn, f'impriża waħda jew aktar li jkunu manifatturi awtorizzati, tikseb għarfien suffiċjenti dwar il-manifattura, l-ittestjar, il-ktajjen tal-provvista, il-prassi tajba ta' manifattura u s-sistemi ta' kwalità farmaċewtika kif ukoll il-proċessi regolatorji u l-kontenut tad-dossiers biex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali.

3. Persuna kwalifikata għandu jkollha diploma, ċertifikat jew prova oħra ta' kwalifiki formali mogħtija wara li tkun lestiet kors ta' studju universitarju, jew kors rikonoxxut bħala ekwivalenti mill-Istat Membru kkonċernat, li jinfirex fuq perjodu ta' mill-anqas 4 snin ta' studji teoretiċi u prattiċi f'waħda mid-dixxiplini xjentifiċi li ġejjin: il-farmaċija, il-mediċina, il-mediċina veterinarja, il-kimika, il-kimika u t-teknoloġija farmaċewtiċi, il-bijoloġija.

   Madankollu, l-iqsar tul tal-kors universitarju jista' jkun ta' 3 snin u nofs meta l-kors ikun segwit b'perjodu ta' taħriġ teoretiku u prattiku ta' mill-anqas sena u jinkludi perjodu ta' taħriġ ta' mill-anqas 6 xhur fi spiżerija miftuħa għall-pubbliku, korroborat b'eżami ta' livell universitarju.

   Meta fi Stat Membru jkunu jeżistu flimkien żewġ korsijiet universitarji jew żewġ korsijiet magħrufa bħala ekwivalenti mill-Istat u meta wieħed minn dawn jinfirex fuq 4 snin u l-ieħor fuq 3 snin, il-kors ta' 3 snin li jwassal għal diploma, għal ċertifikat jew għal evidenza oħra ta' kwalifiki formali mogħtija mat-tkomplija ta' kors universitarju jew l-ekwivalenti magħruf tiegħu għandu jitqies li jissodisfa l-kundizzjoni tad-durata msemmija fit-tieni subparagrafu sa fejn id-diplomi, iċ-ċertifikati jew prova oħra ta' kwalifiki formali mogħtija meta jitlestew iż-żewġ korsijiet ikunu rikonoxxuti bħala ekwivalenti mill-Istat Membru inkwistjoni.

   Il-kors għandu jinkludi studju teoretiku u prattiku li jkollu x'jaqsam tal-anqas ma' dawn is-suġġetti bażiċi:

(a) Il-fiżika sperimentali

(b) Il-kimika ġenerali u inorganika

(c) Il-kimika organika

(d) Il-kimika analitika

(e) Il-kimika farmaċewtika, inkluża l-analiżi ta' prodotti mediċinali

(f) Il-bijokimika ġenerali u applikata (medika)

(g) Il-fiżjoloġija

(h) Il-mikrobijoloġija

(i) Il-farmakoloġija

(j) It-teknoloġija farmaċewtika

(k) It-tossikoloġija

(l) Il-farmakonjożi (studju tal-kompożizzjoni u l-effetti tas-sustanzi attivi naturali ta' oriġini veġetali jew mill-annimali).

L-istudji f'dawn is-suġġetti għandhom ikunu bbilanċjati b'mod li jippermettu lill-persuna kkonċernata tissodisfa l-obbligi speċifikati fl-Artikolu 153.

Meta ċerti diplomi, ċertifikati jew evidenza oħra ta' kwalifiki formali msemmija fl-ewwel subparagrafu ma jikkonformawx mal-kriterji stabbiliti f'dan il-paragrafu, l-awtorità kompetenti tal-Istat Membru għandha tiżgura li l-persuna kkonċernata tagħti prova ta' tagħrif adegwat tas-suġġetti involuti.

4. Il-persuna kwalifikata għandha tkun kisbet esperjenza prattika fuq medda ta' mill-inqas sentejn, f'impriża jew entità waħda jew aktar mingħajr skop ta' qligħ li huma awtorizzati jimmanifatturaw prodotti mediċinali, fl-attivitajiet ta' analiżi kwalitattiva ta' prodotti mediċinali, ta' analiżi kwantitattiva ta' sustanzi attivi u tal-ittestjar u l-iċċekkjar meħtieġ biex tkun żgurata l-kwalità ta' prodotti mediċinali.

5. Persuna li tinvolvi ruħha fl-attivitajiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 152 mill-ħin tal-pubblikazzjoni tat-Tieni Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE[20], fi Stat Membru mingħajr ma tħares id-dispożizzjonijiet ta' dan l-Anness għandha tkun eliġibbli biex tkompli twettaq dawk l-attivitajiet fi ħdan l-Unjoni.

6. Id-detentur ta' diploma, ta' ċertifikat jew ta' evidenza oħra ta' kwalifiki formali mogħtija meta jitlesta kors universitarju — jew xi kors rikonoxxut bħala ekwivalenti fl-Istat Membru kkonċernat — f'dixxiplina xjentifika li tħallih jinvolvi ruħu fl-attivitajiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 48 f'konformità mal-liġijiet tal-Istat Membru jista' — jekk ikun beda l-kors tiegħu qabel il-21 ta' Mejju 1975 — ikun ikkunsidrat bħala kwalifikat biex iwettaq f'dak l-Istat Membru d-dmirijiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 152 sakemm qabel ikun involva ruħu fl-attivitajiet li ġejjin għal mill-inqas sentejn qabel il-21 ta' Mejju 1985 wara notifika ta' din id-direttiva f'impriża waħda jew aktar awtorizzati biex jimmanifatturaw: sorveljanza tal-manifattura u/jew analiżi kwalitattiva u kwantitattiva ta' sustanzi attivi, u l-ittestjar u l-iċċekkjar meħtieġ taħt l-awtorità diretta tal-persuna msemmija fl-Artikolu 152 biex tkun żgurata il-kwalità tal-prodotti mediċinali.

[20] It-Tieni Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE tal-20 ta' Mejju 1975 dwar l-approssimazzjoni tad-dispożizzjonijiet stabbiliti bil-Liġi, b'Regolament jew b'Azzjoni Amministrattiva relatati ma' prodotti mediċinali speċjali (ĠU L 147, 9.6.1975, p. 13). Id-Direttiva ma għadhiex fis-seħħ.

ANNESS IV

DETTALJI TAT-TIKKETTAR

Id-dettalji li ġejjin għandhom jidhru fuq l-imballaġġ ta' barra ta' prodotti mediċinali jew, meta ma jkunx hemm imballaġġ ta' barra, fuq l-imballaġġ immedjat:

(a) l-isem tal-prodott mediċinali, inkluż bil-Braille, segwit bis-saħħa u bil-forma farmaċewtika tiegħu, u, jekk ikun xieraq, jekk huwiex maħsub għat-trabi, għat-tfal jew għall-adulti; meta l-prodott mediċinali jkun fih sa tlett sustanzi attivi, id-denominazzjoni internazzjonali komuni (INN) għandha tiġi inkluża, jew, jekk ma tkunx teżisti, l-isem komuni;

(b) dikjarazzjoni dwar is-sustanzi attivi espressi kwalitattivament u kwantitattivament għal kull unità ta' dożaġġ jew skont il-forma ta' amministrazzjoni għall-piż jew volum mogħti, bl-użu tal-ismijiet komuni tagħhom;

(c) il-forma farmaċewtika u l-kontenut bil-piż, bil-volum jew bin-numru ta' doży tal-prodott mediċinali;

(d) lista ta' dawk l-eċċipjenti magħrufa li fihom azzjoni jew effett rikonoxxut u inklużi fil-gwida dettaljata pubblikati skont l-Artikolu 68;

(e) il-metodu ta' amministrazzjoni u, jekk neċessarja, ir-rotta ta' amministrazzjoni. Għandu jiġi provdut spazju biex tiġi indika d-doża ordnata;

(f) twissija speċjali li l-prodott mediċinali jrid jinħażen fejn ma jintlaħaqx u ma jkunx jidher mit-tfal;

(g) twissija speċjali, jekk ikun hemm bżonn għall-prodott mediċinali;

(h) id-data tal-iskadenza f'termini ċari (xahar/sena);

(i) prekawzjonijiet speċjali għall-ħżin, jekk ikun hemm;

(j) prekawzjonijiet speċifiċi li jirrelataw mar-rimi ta' prodotti mediċinali mhux użati jew skart miksub minn prodotti mediċinali, fejn xieraq, kif ukoll bħala referenza ta' xi sistema xierqa ta' ġbir fis-seħħ;

(k) l-isem u l-indirizz tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u, meta japplika, l-isem tar-rappreżentant maħtur mid-detentur biex jirrappreżentah;

(l) in-numru tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni biex jiġi introdott il-prodott mediċinali;

(m) in-numru tal-lott tal-manifattur;

(n) fil-każ ta' prodotti mediċinali mhux bir-riċetta, istruzzjonijiet għall-użu;

(o) għall-prodotti mediċinali minbarra r-radjufarmaċewtiċi msemmija fl-Artikolu 67(1), karatteristiċi tas-sikurezza li jippermettu lid-distributuri bl-ingrossa u persuni awtorizzati jew intitolati biex jipprovdu prodotti mediċinali lill-pubbliku biex:

(i) jivverifikaw l-awtentiċità tal-prodott mediċinali, u

(ii) jidentifikaw pakketti individwali,

- kif ukoll apparati li jippermetti l-verifika dwar jekk l-imballaġġ ta' barra ġiex imbagħbas.

ANNESS V

KONTENUT TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandu jkun fih, fl-ordni indikat hawn taħt, l-informazzjoni li ġejja:

(1) l-isem tal-prodott mediċinali segwit bis-saħħa u bil-forma farmaċewtika.

(2) il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva f'termini ta' sustanzi attivi u tal-eċċipjent, li l-għarfien tagħhom huwa essenzjali għall-amministrazzjoni xierqa tal-prodott mediċinali. Għandu jintuża l-isem normali komuni jew deskrizzjoni kimika.

(3) il-forma farmaċewtika.

(4) dettalji kliniċi:

- (a) l-indikazzjonijiet terapewtiċi,
- (b) il-pożoloġija u l-metodu ta' amministrazzjoni għall-adulti u fejn meħtieġ għat-tfal,
- (c) il-kontraindikazzjonijiet,
- (d) twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu u, fil-każ ta' prodotti mediċinali immunoloġiċi, kull prekawzjoni speċjali li għandha tittieħed minn persuni li jimmaniġġjaw dawk il-prodotti u jamministrawhom lill-pazjenti, flimkien ma' kull prekawzjoni li għandha tittieħed mill-pazjenti,
- (e) l-interazzjoni ma' forom mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjonijiet,
- (f) l-użu matul it-tqala u t-treddigħ,
- (g) l-effetti fuq l-abbiltà ta' sewqan u ta' użu ta' magni,
- (h) l-effetti li mhumiex mixtieqa,
- (i) doża eċċessiva (sintomi, proċedura ta' emerġenza, antidoti).

(5) il-proprjetajiet farmakoloġiċi:

- (a) il-proprjetajiet farmakodinamiċi,
- (b) il-proprjetajiet farmakokinetiċi,
- (c) *data* mhux klinika dwar is-sikurezza.

(6) dettalji farmaċewtiċi:

- (a) lista ta' eċċipjenti,
- (b) inkompatibbiltajiet prinċipali,
- (c) ħajja tal-ħżin, fejn meħtieġ wara rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali jew fejn l-imballaġġ immedjat jinfetaħ għall-ewwel darba,
- (d) prekawzjonijiet speċjali għall-ħżin,
- (e) in-natura u l-kontenuti tal-kontenitur,
- (f) prekawzjonijiet speċjali għar-rimi ta' prodott mediċinali użat jew materjali ta' skart minn dak il-prodott mediċinali, fejn xieraq. Fil-każ ta' prodotti mediċinali antimikrobiċi minbarra l-prekawzjonijiet, twissija li r-rimi mhux xieraq tal-prodott mediċinali jikkontribwixxi għar-reżistenza għall-antimikrobiċi.

(7) detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

(8) numri tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

(9) data tal-ewwel awtorizzazzjoni jew tiġdid tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

(10) data tar-reviżjoni tat-test.

(11) għar-radjufarmaċewtiċi, dettalji sħaħ tad-dożimetrija interna ta' radjazzjoni.

(12) għar-radjufarmaċewtiċi, struzzjonijiet dettaljati addizzjonali għall-preparat estemporanju u l-kontroll tal-kwalità ta' dak il-preparat u, fejn xieraq, iż-żmien massimu ta' ħżin li matulu kull preparat intermedju bħal elwat jew il-prodott farmaċewtiku lest għall-użu jibqa' jikkonforma mal-ispeċifikazzjonijiet tiegħu.

Għal awtorizzazzjonijiet għall-kummerċjalizzazzjoni skont l-Artikoli 9 sa 12 u l-varjazzjonijiet sussegwenti, dawk il-partijiet tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott mediċinali ta' referenza li jirreferu għall-indikazzjonijiet jew għal forom ta' dożaġġ li kienu għadhom koperti bil-liġi dwar il-privattivi fiż-żmien meta prodott mediċinali ġeneriku jew bijoloġiku simili jiġi introdott fis-suq ma għandhomx għalfejn jiġu inklużi.

ANNESS VI

KONTENUT TAL-FULJETT TA' TAGĦRIF

Il-fuljett ta' tagħrif għandu jkun fih, fl-ordni indikat hawn taħt, l-informazzjoni li ġejja:

(1) għall-identifikazzjoni tal-prodott mediċinali:

(a) l-isem tal-prodott mediċinali, segwit bis-saħħa u bil-forma farmaċewtika tiegħu, u, jekk xieraq, jekk huwiex maħsub għat-trabi, għat-tfal jew għall-adulti. L-isem komuni għandu jiġi inkluż fejn il-prodott mediċinali jkun fih sustanza attiva waħda biss u jekk l-isem tiegħu jkun isem inventat;

(b) il-grupp farmakoterapewtiku jew it-tip ta' attività f'termini li jiftehmu faċilment mill-pazjent;

(2) l-indikazzjonijiet terapewtiċi;

(3) lista tal-informazzjoni li hija meħtieġa qabel ma l-prodott mediċinali jittieħed:

(a) il-kontraindikazzjonijiet;

(b) il-prekawzjonijiet adatti għall-użu;

(c) il-forom ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni (eż. alkoħol, tabakk, ikel) li jistgħu jaffettwaw l-azzjoni tal-prodott mediċinali;

(d) twissijiet speċjali;

(4) l-istruzzjonijiet meħtieġa u normali għall-użu xieraq, u b'mod partikolari:

(a) id-doża,

(b) il-metodu, u meta neċessarja, ir-rotta ta' amministrazzjoni;

(c) il-frekwenza ta' amministrazzjoni, waqt li jiġi speċifikat fejn meħtieġ il-ħin xieraq li fih il-prodott mediċinali jista' jew irid jiġi amministrat;

- u, fejn xieraq, skont in-natura tal-prodott mediċinali:

(d) it-tul tat-trattament, meta dan għandu jkun limitat;

(e) l-azzjoni li għandha tittieħed fil-każ ta' doża eċċessiva (bħal sintomi, proċeduri ta' emerġenza);

(f) x'wieħed għandu jagħmel meta doża waħda jew aktar ma jkunux ittieħdu;

(g) l-indikazzjoni, jekk neċessarja, tar-riskju tal-effetti tal-irtirar;

(h) rakkomandazzjoni speċifika biex jiġi kkonsultat tabib jew spiżjar, kif xieraq, għal kull kjarifika dwar l-użu tal-prodott;

(5) deskrizzjoni dwar ir-reazzjonijiet avversi li jistgħu jinqalgħu f'sitwazzjoni ta' użu normali tal-prodott mediċinali u, jekk meħtieġ, l-azzjoni li għandha tittieħed f'każ bħal dan;

(6) referenzi għal dan li ġej:

(a) id-data ta' skadenza indikata fuq it-tikketta, bi twissija kontra l-użu tal-prodott mediċinali wara dik id-data;

(b) fejn xieraq, prekawzjonijiet speċjali għall-ħżin;

(c) jekk ikun neċessarju, twissija dwar ċerti sinjali li jidhru ta' deterjorazzjoni;

(d) il-kompożizzjoni sħiħa kwalitattiva (fis-sustanzi attivi u l-eċċipjenti) u l-kompożizzjoni kwantitattiva fis-sustanzi attivi, bl-użu tal-ismijiet komuni, għal kull preżentazzjoni tal-prodott mediċinali;

(e) għal kull preżentazzjoni tal-prodott mediċinali, il-forma farmaċewtika u l-kontenut f'piż, volum jew unitajiet ta' doża;

(f) informazzjoni dwar fejn il-fuljett ikun disponibbli f'formati aċċessibbli għall-persuni b'diżabbiltajiet;

(g) l-isem u l-indirizz tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u, meta japplika, l-isem tar-rappreżentanti maħtura tiegħu fl-Istati Membri;

(h) l-isem u l-indirizz tal-manifattur.

(7) id-data li fiha l-fuljett ta' tagħrif kien rivedut l-aħħar;

(8) għall-antimikrobiċi, twissija li l-użu u r-rimi mhux xieraq tal-prodott mediċinali jikkontribwixxi għar-reżistenza għall-antimikrobiċi.

Il-lista stipulata fil-punt (3) għandha:

(a) tqis il-kundizzjoni partikolari ta'ċerti kategoriji ta' utenti (tfal, nisa tqal jew li jreddgħu, anzjani, persuni b'kundizzjonijiet patoloġiċi speċifiċi u persuni b'diżabbiltajiet);

(b) isemmi, fejn xieraq, l-effetti possibbli fuq l-abbiltà għas-sewqan ta' vetturi jew għat-tħaddim ta' makkinarju;

(c) telenka dawk l-eċċipjenti li għarfien tagħhom huwa importanti għall-użu sikur u effettiv tal-prodott mediċinali u li huma inklużi fil-gwida dettaljata msemmija fl-Artikolu 77.

ANNESS VII

OQSMA GĦAL OQFSA ADATTATI MSEMMIJA FL-ARTIKOLU 28

Il-prodotti mediċinali li fihom batterjofagu, f'każijiet li fihom il-prodott mediċinali jkollu kompożizzjoni varjabbli skont il-kuntest kliniku speċifiku.

ANNESS VIII

TABELLA KORRELATTIVA

Id-Direttiva 2001/83 (KE)	Ir-Regolament (KE) Nru 1901/2006	Din id-Direttiva
l-Art. 2(1)		l-Art. 1(1) u (2)
l-Art. 2(2)		l-Art. 1(4)
l-Art. 2(3)		l-Art. 1(3) u 142(1), it-tieni sentenza
l-Art. 3 (1), (2) u (3)		l-Art. 1(5) il-punti (a), (b) u (c)
l-Art. 3(7)		l-Art. 2 (1) u (2)
l-Art. 4(4)		l-Art. 1(10), il-punt (a)
l-Art. 110		l-Art. 1(7)
l-Art. 4(3)		l-Art. 1(9)
l-Art. 4(5)		l-Art. 1(8)
l-Art. 5(1)		l-Art. 3(1)
l-Art. 5(2)		l-Art. 3(2)
l-Art. 5(3)		l-Art. 3(3)
l-Art. 5(4)		l-Art. 3(4)
l-Art. 6(1)		l-Art. 5
l-Art. 6(2)		l-Art. 16(1)
l-Art. 7		l-Art. 16(2)
l-Art. 6(1)		l-Art. 5(1)
l-Art. 8(3)		l-Art. 6(2) u l-Anness I
l-Art. 8(3), it-tieni u t-tielet subparagrafi		l-Art. 6(3) u (4)
	l-Art. 7 u l-Art. 8	l-Art. 6(5)

	l-Art. 9	l-Art. 6(6)
l-Art. 12		l-Art. 7
l-Art. 10(1), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 9(1)
l-Art. 10(2), il-punt (b), it-tielet sentenza		l-Art. 9(3), it-tieni subparagrafu
l-Art. 10(1), it-tielet subparagrafu		l-Art. 9(3)
l-Art. 10(2), il-punt (b), it-tieni sentenza		l-Art. 9(4)
l-Art. 10(3)		l-Art. 10
l-Art. 10(4)		l-Art. 11
l-Art. 10a		l-Art. 13
l-Art. 10c		l-Art. 14
l-Art. 17(1), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 30
l-Art. 17(1), it-tieni subparagrafu		l-Art. 33(1) u (2), l-Art. 35
l-Art. 17(2)		l-Art. 33(3)
l-Art. 18		l-Art. 33(4)
l-Art. 19(1)		l-Art. 29(1), il-punti (a), (b) u (c)
	l-Art. 23(1)	l-Art. 48(1) u (2)
	l-Art. 23(2), l-ewwel subparagrafu, is-sentenza introduttorja u l-punti (a) u (b)	l-Art. 48(3)
	l-Art. 23(2), it-tieni subparagrafu	l-Art. 48(4)
	Art. 23(3), it-tieni subparagrafu	l-Art. 48(5)
	l-Art. 24	l-Art. 48(6)
	l-Art. 28(1), it-tieni subparagrafu	l-Art. 49(1)
	l-Art. 28(2)	l-Art. 49(2)
	l-Art. 28(3), l-ewwel sentenza	l-Art. 49(3)

	l-Art. 29, it-tielet subparagrafu	l-Art. 49(4)
l-Art. 20, l-ewwel subparagrafu		l-Art. 8
l-Art. 21		l-Art. 43
l-Art. 21a, l-ewwel subparagrafu		l-Art. 44(1), il-punti (a) sa (f)
l-Art. 21a, it-tieni subparagrafu		l-Art. 44(2)
l-Art. 22		l-Art. 45(1) u (2)
l-Art. 26(1)		l-Art. 47(1), il-punti (a), (b) u (c)
l-Art. 26(2) u (3)		l-Art. 47(2) u (3)
l-Art. 6(1a)		l-Art. 56(1)
l-Art. 23a, l-ewwel subparagrafu		l-Art. 56(2)
l-Art. 8(2)		l-Art. 56(6)
l-Art. 23a, it-tielet subparagrafu		l-Art. 56(9)
l-Art. 25		l-Art. 61
l-Art. 70		l-Art. 50
l-Art. 71(1)		l-Art. 51(1), il-punti (a) sa (d)
l-Art. 71(2)		l-Art. 51(3)
l-Art. 71(3)		l-Art. 51(4)
l-Art. 71(4) u (5)		l-Art. 51(5) u (6)
l-Art. 72		l-Art. 52
l-Art. 73		l-Art. 53
l-Art. 74		l-Art. 54
l-Art. 74a		l-Art. 55
l-Art. 11, l-ewwel subparagrafu, is-sentenza introduttorja		l-Art. 62(1)
l-Art. 11, it-tieni subparagrafu		l-Art. 62(2)

l-Art. 11, ir-raba’ subparagrafu		l-Art. 62(3)
l-Art. 58		l-Art. 63(1)
l-Art. 63(2), l-ewwel subparagrafu, l-ewwel sentenza		l-Art. 63(2)
l-Art. 58		l-Art. 63(4)
l-Art. 59(1), l-ewwel subparagrafu, is-sentenza		l-Art. 64(1)
l-Art. 59(1), it-tielet subparagrafu		l-Art. 64(2)
l-Art. 59(3)		l-Art. 64(3)
l-Art. 54, is-sentenza introduttorja		l-Art. 65(1)
l-Art. 54a		l-Art. 67
l-Art. 66		l-Art. 68(1), (2) u (3)
l-Art. 67		l-Art. 68(4)
l-Art. 56		l-Art. 70
l-Art. 56a		l-Art. 71
l-Art. 57		l-Art. 72
l-Art. 62		l-Art. 73
l-Art. 63(1), l-ewwel u t-tieni subparagrafi		l-Art. 74(1) u (2)
l-Art. 63(2), l-ewwel subparagrafu, it-tieni sentenza		l-Art. 74(3)
l-Art. 63(3), it-tieni sentenza		l-Art. 74(4)
l-Art. 63(3), l-ewwel sentenza		l-Art. 75, is-sentenza introduttorja u l-punti (a) u (b)
l-Art. 61		l-Art. 76
l-Art. 60		l-Art. 78
l-Art. 64		l-Art. 79
l-Art. 65		l-Art. 77

l-Art. 10(5)		l-Art. 81(2), il-punt (d)
l-Art. 10(6)		l-Art. 85
l-Art. 27		l-Art. 37
l-Art. 28(1)		l-Art. 34(1) u (2), l-Art. 36(1) u (2)
l-Art. 28(2)		l-Art. 36(5) u (6)
l-Art. 28(3)		l-Art. 34(5)
l-Art. 28(4) u (5)		l-Art. 34(6) u (7), l-Art. 36(6) u (8)
l-Art. 29(1), (2) u (3)		l-Art. 38(1), (2) u (3)
l-Art. 29(4), l-ewwel sentenza		l-Art. 38(4)
l-Art. 29(6)		l-Art. 38(5)
l-Art. 30(1)		l-Art. 39
l-Art. 30(2)		l-Art. 40
l-Art. 32(1), (2) u (3)		l-Art. 41(1), (2) u (3)
l-Art. 32(4), l-ewwel subparagrafu, is-sentenza introduttorja u l-punti (a) sa (d)		l-Art. 41(4), l-ewwel subparagrafu, is-sentenza introduttorja u l-punti (a) sa (d)
l-Art. 32(4), it-tieni u t-tielet subparagrafi		l-Art. 41(4), it-tieni u t-tielet subparagrafi
l-Art. 32(5)		l-Art. 41(5)
l-Art. 33		l-Art. 42
l-Art. 81, it-tielet subparagrafu		Art. 56(3), it-tieni subparagrafu
	l-Art. 33	l-Art. 59
	l-Art. 35	l-Art. 60
l-Art. 34		l-Art. 42
	l-Art. 36(1)	l-Art. 86(1)
	l-Art. 36(2)	l-Art. 86(2)

	l-Art. 36(3)	l-Art. 86(3)
	l-Art. 36(5)	l-Art. 86(4)
l-Art. 22a, l-ewwel subparagrafu, is-sentenza introduttorja u l-punti (a) u (b)		l-Art. 87(1), l-ewwel subparagrafu, is-sentenza introduttorja u l-punti (a) u (b)
l-Art. 22a, it-tieni subparagrafu		l-Art. 87(1), it-tieni subparagrafu
l-Art. 22a(2) u (3)		l-Art. 87(2) u (3)
l-Art. 22b		l-Art. 88
l-Art. 22c		l-Art. 89
l-Art. 23(1), (2) u (3)		l-Art. 90(1), (2) u (3)
l-Art. 23(4), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 90(4), l-ewwel sentenza
l-Art. 23(4), it-tieni subparagrafu		l-Art. 90(5)
l-Art. 23b(1)		l-Art. 92(2)
l-Art. 23b(2)		l-Art. 92(3), l-ewwel u t-tieni sentenza
l-Art. 23b(2a)		l-Art. 92(4), is-sentenza introduttorja u l-punti (a) u (b)
l-Art. 35		l-Art. 93
	l-Art. 45(1)	l-Art. 94(1)
	l-Art. 46(3)	l-Art. 94(3)
	l-Art. 46(4)	l-Art. 94(4)
	l-Art. 46(5)	l-Art. 94(5)
l-Art. 31(1), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 95(1), l-ewwel subparagrafu, l-ewwel sentenza
		l-Art. 95(1), l-ewwel subparagrafu, it-tieni sentenza
l-Art. 31(1), mit-tieni sal-ħames subparagrafu		l-Art. 95(1), mit-tieni sal-ħames subparagrafu
l-Art. 31(2), (3) u (4)		l-Art. 95(2), (3) u (4)

l-Art. 101		l-Art. 96
l-Art. 102, l-ewwel subparagrafu, il-punti (a) sa (e)		l-Art. 97(1)
l-Art. 102, it-tieni subparagrafu		l-Art. 97(2)
l-Art. 103		l-Art. 98
l-Art. 104(1) u (2)		l-Art. 99(1), (2) u (3)
l-Art. 104(3), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 99(4)
Art. 104(3), it-tieni subparagrafu		l-Art. 99(5)
l-Art. 104(4)		l-Art. 99(6)
l-Art. 104a		l-Art. 100
l-Art. 105		l-Art. 101
l-Art. 106		l-Art. 102(1), is-sentenza introduttorja u l-punti (a) sa (c), (e)
l-Art. 107l		l-Art. 103
l-Art. 106a		l-Art. 104
l-Art. 107		l-Art. 105(1) sa (5)
l-Art. 101a(1), l-ewwel subparagrafu, l-ewwel sentenza		l-Artikolu 106(1), l-ewwel subparagrafu, l-ewwel sentenza
l-Art. 107a(1), l-ewwel subparagrafu, it-tieni sentenza		l-Artikolu 106(1), l-ewwel subparagrafu, it-tielet sentenza
l-Art. 107a(1), it-tieni subparagrafu		l-Art. 106(1), it-tieni subparagrafu
l-Art 107a(2) sa (6)		L-Artikolu 106(2) sa (6)
l-Art. 107b(1), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 107(1), l-ewwel subparagrafu
l-Art. 107b(1), it-tieni u t-tielet subparagrafi		l-Art. 107(2)
l-Art. 107b(2) u (3)		l-Art. 107(3) u (4)
l-Art. 107c		l-Art. 108
l-Art. 107d		l-Art. 109

l-Art. 107e		l-Art. 110
l-Art. 107f		l-Art. 111
Art 107g		l-Art. 112
l-Art. 107h		l-Art. 113
l-Art. 107i		l-Art. 114
l-Art. 107j		l-Art. 115
l-Art. 107k		l-Art. 116
l-Art. 107m		l-Art. 117
l-Art. 107n		l-Art. 118
l-Art. 107o		l-Art. 119
l-Art. 107p		l-Art. 120
l-Art. 107q		l-Art. 121
l-Art. 108		l-Art. 122
l-Art. 108a		l-Art. 123
l-Art. 108b		l-Art. 124
l-Art. 13		l-Art. 125
l-Art. 14		l-Art. 126
l-Art. 15		l-Art. 127
l-Art. 39		l-Art. 128
l-Art. 68		l-Art. 129
l-Art. 69		l-Art. 130
l-Art. 100		l-Art. 131
l-Art. 124		l-Art. 132
l-Art. 16(1) u (2)		l-Art. 133
l-Art. 16(3), 53, 85, 119		l-Art. 133(3)

l-Art. 16a		l-Art. 134
l-Art. 16b		l-Art. 135
l-Art. 16c		l-Art. 136
l-Art. 16d		l-Art. 137
l-Art. 16e		l-Art. 138
l-Art. 16f		l-Art. 139
l-Art. 16g		l-Art. 140
l-Art. 16h(1)		l-Art. 141(1)
l-Art. 16h(2)		l-Art. 141(2), l-ewwel u t-tieni subparagrafi
l-Art. 16h(2), il-ħames subparagrafu		l-Art. 141(2), it-tielet subparagrafu
l-Art. 16h(3) u (4)		l-Art. 141(3) u (4)
l-Art. 40(1)		l-Art. 142(1)
l-Art. 40(2), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 142(2)
l-Art. 40(2), it-tieni subparagrafu		l-Art. 142(3), is-sentenza introduttorja u l-punt (a)
l-Art. 40(3)		l-Art. 142(4)
l-Art. 40(4)		l-Art. 142(5)
l-Art. 41, l-ewwel subparagrafu		l-Art. 143(1), is-sentenza introduttorja u l-punti (a), (b) u (c)
l-Art. 41, it-tieni subparagrafu		l-Art. 143(2)
l-Art. 42		l-Art. 144(1), l-ewwel subparagrafu, 144(2) u (3)
l-Art. 43		l-Art. 144(1), it-tieni subparagrafu
l-Art. 44		l-Art. 145
l-Art. 45		l-Art. 146
l-Art. 46		l-Art. 147(1) u (2)

l-Art. 47a		l-Art. 149
l-Art. 52b(1)		l-Art. 150(1)
l-Art. 118b		l-Art. 150(2)
l-Art. 52b(2)		l-Art. 150(3)
l-Art. 48(1) u (2)		l-Art. 151(1) u (2)
l-Art. 49(1)		l-Art. 152(1)
l-Art. 51		l-Art. 153(1), (2) u (3)
l-Art. 52		l-Art. 154
l-Art. 52a		l-Art. 157
l-Art. 47, mill-ewwel sar-raba' subparagrafu		l-Art. 160
l-Art. 47, il-ħames subparagrafu		l-Art. 161
l-Art. 127		l-Art. 155
l-Art. 46a		l-Art. 156
l-Art. 52a		l-Art. 157
l-Art. 46b(1), (2) u (3)		l-Art. 158(1), (2) u (3)
l-Art. 46b(4)		l-Art. 158(4)
l-Art. 111b		l-Art. 159
l-Art. 76		l-Art. 162
l-Art. 77		l-Art. 163
l-Art. 78		l-Art. 165(1), it-tieni sentenza
l-Art. 79		l-Art. 164
l-Art. 80		l-Art. 166(1) sa (4)
l-Art. 81		l-Art. 167
l-Art. 82		l-Art. 168
l-Art. 83		l-Art. 169

l-Art. 85a		l-Art. 170
l-Art. 85b(1)		l-Art. 171(1)
l-Art. 85b(2), l-ewwel u t-tielet subparagrafi		l-Art. 171(2)
l-Art. 85b(3) u (4)		l-Art. 171(3) u (4)
l-Art. 85c(1) u (2)		l-Art. 172(1) u (2)
l-Art. 85c(6)		l-Art. 172(3)
l-Art. 85c(3)		l-Art. 173(1) u (2)
l-Art. 85c(4)		l-Art. 174(1)
l-Art. 85c(5)		l-Art. 174(2)
l-Art. 85d		l-Art. 174(3)
l-Art. 86		l-Art. 175
l-Art. 87		l-Art. 176(1), (2) u (3)
l-Art. 88		l-Art. 177
l-Art. 89		l-Art. 178
l-Art. 90		l-Art. 179
l-Art. 91		l-Art. 180
l-Art. 92		l-Art. 181
l-Art. 93		l-Art. 182
l-Art. 94		l-Art. 183
l-Art. 95		l-Art. 184
l-Art. 96(1)		l-Art. 185(1)
l-Art. 96(2)		l-Art. 185(3)
l-Art. 97		l-Art. 186
l-Art. 98		l-Art. 187
l-Art. 111(1)		l-Art. 188(1), (2) u (6)

l-Art. 111(1a)		l-Art. 188(3), punt (a)
l-Art. 111(1b), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 188(3), punt (b)
l-Art. 111(1b), it-tieni subparagrafu, il-punti (a) u (b)		l-Art. 188(5), punti (b), (d) u (f)
l-Art. 111(1c)		l-Art. 188(6)
l-Art. 111(1d)		l-Art. 188(5), punt (g)
l-Art. 111(1g)		l-Art. 188(7)
l-Art. 111(1h)		l-Art. 188(8)
l-Art. 111(3), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 188(9)
Art. 111(3), it-tieni subparagrafu		l-Art. 188(10)
l-Art. 111(3), it-tielet subparagrafu		l-Art. 188(11)
l-Art. 111(4)		l-Art. 188(12)
l-Art. 111(5), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 188(13)
l-Art. 111(6)		l-Art. 188(15)
l-Art. 111(7)		l-Art. 188(16)
l-Art. 111(8)		l-Art. 188(17)
l-Art. 111a, l-ewwel subparagrafu		l-Art. 190(1)
l-Art. 111a, it-tieni subparagrafu		l-Art. 190(2)
l-Art. 112		l-Art. 191
l-Art. 113		l-Art. 192
l-Art. 114		l-Art. 193
l-Art. 115		l-Art. 194
l-Art. 116, l-ewwel subparagrafu		l-Art. 195(1)
l-Art. 116, it-tieni u t-tielet subparagrafi		l-Art. 195(3) u (4)
l-Art. 118(1)		l-Art. 195(5)

l-Art. 117(1)		l-Art. 196(1), is-sentenza introduttorja u l-punti (a) sa (e)
l-Art. 117(2) u (3)		l-Art. 196(2) u (3)
l-Art 117a(1) sa (3)		l-Art. 197
l-Art. 118(2)		l-Art. 198
l-Art. 126		l-Art. 199
l-Art. 118a		l-Art. 206
l-Art. 118(c)		l-Art. 201(2)
l-Art. 122		l-Art. 202
l-Art. 123		l-Art. 203
l-Art. 125		l-Art. 204
l-Art 126a(1) sa (4)		l-Art. 205
l-Art. 126b		l-Art. 208
l-Art. 127b		l-Art. 207
l-Art. 5a		l-Art. 209(1)
l-Art. 8(2a), (2b), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 209(2), l-ewwel subparagrafu
l-Art. 8(2b), it-tieni subparagrafu		l-Art. 209(2), it-tieni subparagrafu
l-Art. 18a(1) u (2)		l-Art. 209(3) u (4)
l-Art. 20, it-tieni subparagrafu		l-Art. 209(5)
l-Art. 40(1a), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 209(6)
l-Art. 40(3a)		l-Art. 209(7)
l-Art. 48(3)		l-Art. 209(8)
l-Art. 104(3), it-tielet subparagrafu		l-Art. 209(9)
l-Art. 127d(1)		l-Art. 209(10)
l-Art. 111c		l-Art. 210
l-Art. 8(2b)		l-Art. 211(1)

l-Art. 20, it-tieni subparagrafu		l-Art. 211(2)
l-Art. 40(1a)		l-Art. 211(3)
l-Art. 40(3a)		l-Art. 211(4)
l-Art. 126c		211(5)
l-Art. 127d		l-Art. 211(9)
l-Art. 127c		l-Art. 212
l-Art. 120		l-Art. 213
l-Art. 121(1)		l-Art. 214(1)
l-Art. 121(2), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 214(2)
l-Art. 121(3), l-ewwel subparagrafu		l-Art. 214(3)
l-Art. 121(4)		l-Art. 214(4)
l-Art. 121a		l-Art. 215
l-Art. 8(3), il-punti (a) sa (c)		Anness I, il-punti (1), (2) u (3)
l-Art. 8(3), il-punti (d) sa (i)		Anness I, il-punti (6) sa (12)
l-Art. 8(3), il-punti (ia) sa (m)		Anness I, il-punt (14) sa (20)
l-Art. 9		Anness I, il-punt (22)
Anness I		Anness II
l-Art. 49(2)		Anness IV, il-punt (1)
l-Art. 49(2)		Anness IV, il-punt (4)
l-Art, 49(3), l-ewwel subparagrafu		Anness IV, il-punt (5)
l-Art. 50(1)		Anness IV, il-punt (6)
l-Art. 50(2), l-ewwel subparagrafu		Anness IV, il-punt (7)
l-Art. 54		l-Art. 65; Anness V
l-Art. 11		Anness VI
l-Art. 59		Anness VII, il-punti (1) sa (7)