Dan id-dokument ġie magħmul bil-ħsieb li jintuża bħala għodda ta' dokumentazzjoni u l-istituzzjonijiet ma jassumu l-ebda responsabbiltà għall-kontenut tiegħu

►B ID-DIRETTIVA 2001/83/KEE TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL

tas-6 ta' Novembru 2001

dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem

(ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67)

Emendata minn:

		Ġurnal Uffiċjali		
		Nru	Paġna	Data
►M1	Id-Direttiva 2002/98/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-27 ta' Jannar 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Direttiva tal-Kummissjoni 2003/63/KE tal-25 ta' Ġunju 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Id-Direttiva 2004/24/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-31 ta' Marzu 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Id-Direttiva 2004/27/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-31 ta' Marzu 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Regolament (KE) Nru 1901/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Diċembru 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-13 ta' Novembru 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Direttiva 2008/29/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-11 ta' Marzu 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Direttiva 2009/53/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-18 ta' Ġunju 2009	L 168	33	30.6.2009

Kkoreġuta minn:

►C1 Emendi, Ġ.U. L 87, 31.3.2009, p. 174 (1394/2007)

▼B

ID-DIRETTIVA 2001/83/KEE TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL

tas-6 ta' Novembru 2001

dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem

IL-PARLAMENT EWROPEW U L-KUNSILL TA' L-UNJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidraw it-Trattat li jistabbilixxi l-Komunità Ewropea, u b'mod partikolari l-Artikolu 95 tiegħu,

Wara li kkunsidraw il-proposta mill-Kummissjoni,

Wara li kkunsidraw l-opinjoni tal-Kumitat Ekonomiku u Soċjali ([1]),

Waqt li jaġixxu skond il-proċedura stabbilita fl-Artikolu 251 tat-Trattat ([2]),

Billi:

(1) Id-Direttiva tal-Kunsill 65/65/KEE tas-26 ta' Jannar 1965 dwar l-approssimazzjoni ta' dispożizzjonijiet stabbiliti b'liġi, regolament jew azzjoni amministrattiva li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali ([3]), id-Direttiva tal-Kunsill 75/318/KEE ta' l-20 ta' Mejju 1975 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet ta' l-Istati Membri li għandhom x'jaqsmu ma' standards u protokolli analitiċi, farmako-tossikoloġiċi u kliniċi fejn jidħol l-ittestjar ta' prodotti mediċinali proprjetarji ([4]), id-Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE ta' l-20 ta' Mejju 1975 dwar l-approssimazzjoni ta' dispożizzjonijiet stabbiliti b'liġi, regolament jew azzjoni amministrattiva li għandhom x'jaqsmu ma prodotti mediċinali proprjetarji ([5]), id-Direttiva tal-Kunsill 89/342/KEE tat-3 ta' Mejju 1989 li testendi l-iskop tad-Direttivi 65/65/KEE u 75/319/KEE u tippreskrivi dispożizzjonijiet addizzjonali għal prodotti mediċinali immunoloġiċi li jikkonsistu f'vaċċini, tossini jew serum u allerġeni ([6]), id-Direttiva tal-Kunsill 89/343/KEE tat-3 ta' Mejju 1989 li testendi l-firxa tad-Direttivi 65/65/KEE u 75/319/KEE u tippreskrivi dispożizzjonijiet addizzjonali għar-radjofarmaċewtiċi ([7]), id-Direttiva tal-Kunsill 89/381/KEE ta' l-14 ta' Ġunju 1989 li testendi l-iskop tad-Direttivi 65/65/KEE u 75/319/KEE dwar l-approssimazzjoni ta' dispożizzjonijiet stabbiliti b'liġi, regolament jew azzjoni amministrattiva li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali u jippreskrivu dispożizzjonijiet speċjali għal prodotti mediċinali proprjetarji miksuba minn demm uman jew plażma umana ([8]), id-Direttiva tal-Kunsill 92/25/KEE tal-31 ta' Marzu 1992 dwar id-distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ([9]), id-Direttiva tal-Kunsill 92/26/KEE tal-31 ta' Marzu 1992 dwar il-klassifikazzjoni għall-provvista ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ([10]), id-Direttiva tal-Kunsill

([1]) ĠU C 368, ta' l-20.12.1999, p. 3.
([2]) Opinjoni tal-Parlament Ewropew tat-3 ta' Lulju 2001 (għadha mhux pubblikata fil-Ġurnal Uffiċjali) u Deċiżjoni tal-Kunsill tas-27 ta' Settembru 2001.
([3]) ĠU L 22, tad-9.2.1965, p. 369. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva 93/39/KEE (ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 22).
([4]) ĠU L 147, tad-9.06.1975, p. 1. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 1999/83/KE (ĠU L 243, tal-15.9.1999, p. 9).
([5]) ĠU L 147, tad-9.6.1975, p. 13. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 2000/38/KE (ĠU L 139, ta' l-10.06.2000, p. 28).
([6]) ĠU L 142, tal-25.05.1989, p. 14.
([7]) ĠU L 142, tal-25.05.1989, p. 16.
([8]) ĠU L 181, tat-28.06.1989, p. 44.
([9]) ĠU L 113, tat-30.04.1992, p. 1.
([10]) ĠU L 113, tat-30.04.1992, p. 5.

▼B

92/27/KEE tal-31 ta' Marzu 1992 dwar l-ittikkettjar ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u l-fuljetti fil-pakketti ([1]), id-Direttiva tal-Kunsill 92/28/KEE tal-31 ta' Marzu 1992 dwar ir-reklamar ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ([2]), id-Direttiva tal-Kunsill 92/73/KEE tat-22 ta' Settembru 1992 li twessa' l-iskop tad-Direttivi 65/65/KEE u 75/319/KEE dwar l-approssimazzjoni ta' dispożizzjonijiet stabbiliti b'liġi, regolamenti jew azzjoni amministrattiva li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali u jippreskrivu dispożizzjonijiet addizzjonali dwar prodotti mediċinali omeopatiċi ([3]) ġew emendati spiss u sostanzjalment. Fl-interess taċ-ċarezza u r-razzjonalit, id-Direttivi msemmija għandhom għalhekk ikunu kodifikati billi jinġabru f'kitba waħdanija.

(2) L-għan ewlieni tar-regoli kollha dwar il-produzzjoni, distribuzzjoni u użu ta' prodotti mediċinali għandu jkun il-protezzjoni tas-saħħa pubblika.

(3) Madankollu, dan l-għan għandu jinkiseb b'mezzi li ma jtellfux l-iżvilupp ta' l-industrija farmaċewtika jew il-kummerċ fi prodotti mediċinali fil-Komunità.

(4) Il-kummerċ fi prodotti mediċinali fil-Komunità huwa mfixkel bid-disparitajiet bejn ċerti dispożizzjonijiet nazzjonali, b'mod speċjali bejn dispożizzjonijiet li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali (barra sustanzi jew tgħaqqid ta' sustanzi li jkunu ikel, għalf ta' l-annimali jew preparazzjonijiet tat-*toilet*), u disparitajiet bħal dawn jaffetwaw direttament il-funzjonament tas-suq intern.

(5) Ostakoli bħal dawn għandhom għalhekk jitneħħew; billi dan jinvolvi l-approssimazzjoni tad-dispożizzjonijiet relevanti.

(6) Sabiex jitnaqqsu d-disparitajiet li jibqgħu, għandhom ikunu stabbiliti regoli dwar il-kontroll ta' prodotti mediċinali u d-dmirijiet li jaqgħu fuq l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri għandhom ikunu speċifikati sabiex tkun żgurata il-konformità mal-ħtiġiet tal-liġi.

(7) Il-kunċetti ta' ħsara u ta' effikaċja terapewtika jistgħu jkunu eżamintati biss f'relazzjoni ta' waħda ma' oħra u għandhom biss sinifikat relattiv skond il-progress tat-tagħrif xjentifiku u l-użu li għalih il-prodott mediċinali huwa maħsub. Id-dettalji u d-dokumenti li għandhom ikunu ma' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali juru li r-riskji potenzjali għandhom jingħelbu mill-effikaċja terapewtika tal-prodott.

(8) *Standards* u protokolli għat-twettiq ta' testijiet u provi fuq prodotti mediċinali huma mezz effettiv ta' kontroll ta' dawn il-prodotti u għalhekk ta' kif tkun imħarsa s-saħħa pubblika u jistgħu jiffaċilitaw il-moviment ta' dawn il-prodotti billi jistabbilixxu regoli uniformi li japplikaw għal testijiet u provi, għal kumpilazzjoni ta' inkartamenti u għall-eżami ta' applikazzjonijiet.

(9) L-esperjenza wriet li jkun rakkomandabbli li jkunu stipulati b'mod aktar preċiż il-każijiet fejn ir-riżultati ta' testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi jew provi kliniċi m'hemmx għalfejn ikunu provduti sabiex tkun miksuba l-awtorizzazzjoni għal prodott mediċinali li huwa essenzjalment l-istess bħal prodott awtorizzat, filwaqt li jkun żgurat li ditti innovattivi ma jitqiegħdux fi żvantaġġ.

(10) Madankollu, hemm raġunijiet ta' politika pubblika biex ma jsirux testijiet ripetittivi fuq bnedmin jew annimali mingħajr xi raġuni li tisboq kull kawża oħra.

([1]) ĠU L 113, tat-30.04.1992, p. 8.
([2]) ĠU L 113, tat-30.04.1992, p. 13.
([3]) ĠU L 297, tat-13.10.1992, p. 8.

▼B

(11) L-adozzjoni ta' l-istess *standards* u protokolli mill-Istati Membri kollha għandha tippermetti lill-awtoritajiet kompetenti sabiex jaslu għad-deċiżjonijiet tagħhom fuq il-bażi ta' testijiet uniformi u b'referenza għal kriterji uniformi u għalhekk għandha tgħin biex ikunu evitati differenzi fil-valutazzjoni.

(12) Bl-eċċezzjoni ta' dawk il-prodotti mediċinali li huma suġġetti għall-proċedura ċentralizzata tal-Komunità stabbilita bir-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/93 tat-22 ta' Lulju 1993 li jippreskrivi l-proċeduri tal-Komunità għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u dawk veterinarji u li jistabbilixxi Aġenzija Ewropea għall-valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali ([1]) awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali mogħtija minn awtorit kompetenti f'wieħed mill-Istati Membri għandha tkun magħrufa mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri l-oħra kemm-il darba ma jkunx hemm raġunijiet serji għal suppozizzjoni li l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali konċernat jista' jkun ta' riskju għas-saħħa pubblika. Fil-każ ta' nuqqas ta' ftehim bejn l-Istati Membri dwar il-kwalit, is-sigurt jew l-effikaċja ta' prodott mediċinali, valutazzjoni xjentifika tal-kwistjoni għandha titwettaq skond *standard* tal-Komunità, li twassal għal deċiżjoni waħdanija dwar il-qasam ta' nuqqas ta' ftehim li tkun torbot lill-Istati Membri konċernati. Billi din id-deċiżjoni għandha tkun adottata permezz ta' proċedura mgħaġġla li tiżgura ko-operazzjoni mill-qrib bejn il-Kummissjoni u l-Istati Membri.

(13) Għal dan il-għan, għandu jkun stabbilit Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Proprjetarji li jkun imsieħeb ma' l-Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali stabbilita fir-Regolament (KEE) Nru 2309/93 imsemmi hawn fuq.

(14) Din id-Direttiva tirrappreżenta pass importanti sabiex jinkiseb l-objettiv tal-moviment liberu ta' prodotti mediċinali. Miżuri oħra jistgħu jeqirdu xi ostakoli li jkun baqa' għall-moviment liberu tal-prodotti mediċinali proprjetarji jkunu meħtieġa fid-dawl ta' l-esperjenza miksuba, partikolarment fil-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Proprjetarji msemmi hawn fuq.

(15) Sabiex tkun imħarsa aħjar is-saħħa pubblika u tkun evitata duplikazzjoni ta' sforz mingħajr bżonn waqt l-eżami ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali, l-Istati Membri għandhom jippreparaw b'mod sistematiku rapporti dwar kull prodott mediċinali li jkun awtorizzat minnhom, u jibdlu r-rapporti meta jkun mitlub. Barra minn hekk, Stat Membru għandu jkun kapaċi jissospendi l-eżami ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni biex jitqiegħed fis-suq prodott mediċinali li jkun f'dak il-ħin taħt kunsiderazzjoni attiva fi Stat Membru ieħor bl-iskop li tkun magħrufa d-deċiżjoni milħuqa mill-Istat Membru ta' l-aħħar.

(16) Wara li jkun stabbilit is-suq intern, kontrolli speċifiċi li jiggarantixxu l-kwalità ta' prodotti mediċinali importati minn terzi pajjiżi jistgħu jkunu rtirati biss jekk ikunu saru arranġamenti approprijati mill-Komunità li jiżguraw li l-kontrolli neċessarji jkunu saru fil-pajjiż li jesporta.

(17) Huwa meħtieġ li jkunu adottati disposizzjonijiet speċifiċi għal prodotti mediċinali immunoloġiċi, prodotti mediċinali omeopatiċi, radjofarmaċewtiċi, u prodotti mediċinali bażati fuq demm uman jew plażma umana.

(18) Kull regola li tirrigwarda radjofarmaċewtiċi għandha tqis id-disposizzjonijiet tad-Direttiva tal-Kunsill 84/466/Euratom tat-3 ta' Settembru 1984 li tippreskrivi miżuri bażiċi għall-protezzjoni minn radjazzjoni ta' persuni li jkunu qed jagħmlu xi eżami jew

([1]) ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 1. Regolament kif emendat mir-Regolament tal-Kummisjoni (KE) Nru. 649/98 (ĠU L 88, ta' l-24.3.1998, p. 7).

▼B

trattament mediku ([1]). Għandha wkoll titqies id-Direttiva tal-Kunsill 80/836/Euratom tal-15 ta' Lulju 1980 li temenda d-Direttivi li jistabbilixxu l-*istandards* bażiċi tas-sigurtà għall-protezzjoni ta' saħħet il-pubbliku in ġenerali u tal-ħaddiema kontra l-perikli ta' radjazzjoni jonizzanti ([2]), li l-għan tagħha hu li żżomm lil-ħaddiema jew lill-pazjenti milli jkunu esposti għall-livelli eċċessivi jew mhux neċessarji ta' radjazzjoni jonizzanti, u b'mod partikolari ta' l-Artikolu 5ċ tagħha, li jeħtieġ l-awtorizzazzjoni bil-quddiem għaż-żieda ta' sustanzi radjo-attivi ma' prodotti mediċinali kif ukoll għall-importazzjoni ta' prodotti mediċinali bħal dawn.

(19) Il-Komunità tappoġġja b'mod sħiħ l-isforzi tal-Kunsill ta' l-Ewropa sabiex jippromwovi d-donazzjoni volontarja ta' demm u plażma bla ħlas sabiex tkun miksuba l-awtosuffiċjenza fil-Komunità kollha fil-provvista ta' prodotti tad-demm, u sabiex tiżgura r-rispett għall-prinċipji etiċi fil-kummerċ ta' sustanzi terapewtiċi ta' oriġini umana.

(20) Ir-regoli maħsuba biex jiggarantixxu l-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali miksuba minn demm uman jew plażma uman għandhom jkunu applikati bl-istess mod kemm fi stabbilimenti pubbliċi u kemm f'dawk privati, u għal demm u plażma importati minn terzi pajjiżi.

(21) B'konsiderazzjoni għall-karatteristiċi partikolari ta' dawn il-prodotti mediċinali omeopatiċi, bħall-livell baxx ħafna ta' prinċipji attivi li jkun fihom u d-diffikultà li tapplika għalihom il-metodi statistiċi konvenzjonali li għandhom x'jaqsmu ma' provi kliniċi, huwa mixtieq li tinħoloq proċedura speċjali u simplifikata ta' reġistrazzjoni għal dawk il-prodotti mediċinali omeopatiċi li jitqiegħdu fis-suq mingħajr indikazzjonijiet terapewtiċi f'forma u dożaġġ farmaċewtiku li ma jkunx ta' riskju għall-pazjent.

(22) Il-prodotti mediċinali antroposofiċi deskritti f'farmakopea uffiċjali u ppreparati b'metodu omeopatiku għandhom ikunu trattati, fejn għandhom x'jaqsmu reġistrazzjoni u awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, bl-istess mod bħal prodotti mediċinali omeopatiċi.

(23) Huwa mixtieq qabel xejn li dawk li jużaw dawn il-prodotti mediċinali omeopatiċi jingħataw indikazzjoni verament ċara tal-karattru omeopatiku tagħhom u b'garanziji suffiċjenti tal-kwalità u s-sigurtà tagħhom.

(24) Ir-regoli li għandhom x'jaqsmu mal-manifattura, kontroll u spezzjoni ta' prodotti mediċinali omeopatiċi għandhom ikunu armonizzati sabiex jippermettu ċ-ċirkolazzjoni madwar il-Komunità tal-prodotti mediċinali li ma' jagħmlux ħsara u li huma ta' kwalità tajba.

(25) Ir-regoli tas-soltu li jirregolaw l-awtorizzazzjoni biex jitqiegħdu fis-suq prodotti mediċinali għandhom ikunu applikati għall-prodotti mediċinali omeopatiċi li jitqiegħdu fis-suq b'indikazzjonijiet terapewtiċi jew f'forma li tista' tippreżenta riskji li għandhom jkunu bilanċjati kontra l-effett terapwetiku mixtieq. B'mod partikolari, dawk l-Istati Membri li għandhom tradizzjoni omeopatika għandhom ikunu jistgħu japplikaw regoli partikolari għall-valutazzjoni ta' riżultati ta' testijiet u provi maħsuba biex jistabbilixxu s-sigurtà u l-effikaċja ta' dawn il-prodotti mediċinali basta jinfurmaw b'dan lill-Kummissjoni.

(26) Sabiex ikun faċilitat il-moviment ta' prodotti mediċinali u biex ikun evitat li l-kontrolli li jkunu saru fi Stat Membru wieħed ma jkunux jkunux ripetuti f'ieħor, għandhom ikunu stabbiliti rekwi-

([1]) ĠU L 265, tal-5.10.1984, p. 1. Direttiva mħassra b'effett mit-13 ta' Mejju 2000 bid- Direttiva 97/43/Euratom (ĠU L 180, tad-9.07.1997, p. 22).
([2]) ĠU L 246, tas-17.9.1980, p. 1. Direttiva kif emendata bid-Direttiva 84/467/Euratom (ĠU L 265, tal-5.10.1984, p. 4), mħassra b'effett mit-13 ta' Mejju 2000 bid-Direttiva 96/29/Euratom (ĠU L 314, ta' l-4.12.1996, p. 20).

▼B

żiti minimi għal manifattura u importazzjonijiet minn terzi pajjiżi u għall-għoti ta' l-awtorizzazzjoni li għandha x'taqsam magħhom.

(27) Għandu jkun żgurat li, fl-Istati Membri, is-sorveljanza u l-kontroll tal-manifattura tal-prodotti mediċinali tkun magħmula minn persuna li tissodisfa kondizzjonijiet minimi ta' kwalifikazzjoni.

(28) Qabel ma tingħata awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott immunoloġiku mediċinali jew miksub minn demm uman jew minn plażma umana, il-manifattur għandu jipprova l-abbiltà tiegħu li jilħaq konsistenza minn lott għal ieħor. Qabel ma tkun tista' tingħata awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali miksub minn demm uman jew minn plażma umana, il-manifattur għandu juri wkoll l-assenza ta' kontaminazzjoni speċifika virali, sa fejn jippermetti l-istat tat-teknoloġija.

(29) Il-kondizzjonijiet li jirregolaw il-provvista ta' prodotti mediċinali lill-pubbliku għandhom ikunu armonizzati.

(30) F'dan ir-rigward il-persuni li jimxu minn post għal ieħor fi ħdan il-Komunità għandhom id-dritt li jġorru magħhom kwantità raġonevoli ta' prodotti mediċinali miksuba b'mod legali għall-użu personali tagħhom. Għandu jkun possibli wkoll għal persuna stabbilita fi Stat Membru wieħed li tirċievi minn Stat Membru ieħor kwantità raġonevoli ta' prodotti mediċinali maħsuba għall-użu personali tagħha.

(31) Barra minn hekk, bis-saħħa tar-Regolament (KEE) Nru 2309/93, ċerti prodotti mediċinali huma s-suġġett ta' awtorizzazzjoni tal-Komunità għal tqegħid fis-suq. F'dan il-kuntest, il-klassifikazzjoni għall-provista ta' prodotti mediċinali li jaqgħu taħt awtorizzazzjoni tal-Komunità għal tqegħid fis-suq għandha tkun stabbilita. Huwa għalhekk importanti li jkunu stabbiliti l-kriterji li fuq il-bażi tagħhom id-deċiżjonijiet tal-Komunità għandhom jittieħdu.

(32) Huwa għalhekk xieraq, bħala l-ewwel pass, li jkunu armonizzati l-prinċipji bażiċi applikabbli għall-klassifika dwar il-provvista ta' prodotti mediċinali fil-Komunità jew fl-Istati Membri kkonċernati, filwaqt li wieħed għandu jibda bil-prinċipji diġà stabbiliti fuq dan is-suġġett mill-Kunsill ta' l-Ewropa kif ukoll bix-xogħol ta' armonizzazzjoni kompletat fi ħdan il-qafas tan-Nazzjonijiet Uniti, dwar sustanzi narkotiċi u psikotropiċi.

(33) Id-disposizzjonijiet dwar il-klassifikazzjoni ta' prodotti mediċinali għall-għan ta' provvista ma jiksrux l-arranġamenti nazzjonali dwar is-sigurtà soċjali għall-ħlas lura jew għall-ħlas għal prodotti mediċinali bi preskrizzjoni.

(34) Ħafna operazzjonijiet li jinvolvu d-distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem jistgħu jkopru ħafna Stati Membri fl-istess ħin.

(35) Huwa meħtieġ li jseħħ kontroll fuq il-katina ta' distribuzzjoni kollha ta' prodotti mediċinali, mill-manifattura jew l-importazzjoni tagħhom fil-Komunità sa ma jitwasslu lill-pubbliku, sabiex ikun garantit li prodotti bħal dawn ikunu maħżuna, trasportati u mgħoddija bl-idejn f'kondizzjonijiet xierqa. Il-ħtiġiet li għandhom jkunu adottati għal dan l-għan għandhom jiffaċilitaw konsiderevolment l-irtirar ta' prodotti difettużi mis-suq u jippermettu aktar sforzi effettivi kontra prodotti foloz.

(36) Kull persuna involuta fid-distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali għandu jkollha f'idejha awtorizzazzjoni speċjali. Spiżjara u persuni awtorizzati biex jipprovdu prodotti mediċinali lill-pubbliku, u li joqogħdu biss għal din l-attività, għandhom ikunu eżentati mill-ksib ta' din l-awtorizzazzjoni. Huwa madankollu meħtieġ, sabiex tkun kontrollata l-katina kollha tad-distribuzzjoni ta' prodotti mediċinali, li spiżjara u persuni awtorizzati biex jipprovdu prodotti mediċinali lill-pubbliku jżommu reġistrazzjonijiet li juru t-tranżazzjonijiet fi prodotti riċevuti.

▼B

(37) Awtorizzazzjoni għandha tkun suġġetta għal ċerti kondizzjonijiet essenzjali u hija r-responsabiltà ta' l-Istati Membri kkonċernati li jiżguraw li dawn il- kondizzjonijiet jintlaħqu; filwaqt li kull Stat Membru għandu jagħraf l-awtorizzazzjonijiet mogħtija minn Stati Membri oħra.

(38) Xi Stati Membri jimponu fuq bejjiegħa bl-ingrossa li jissuplixxu prodotti mediċinali lill-ispiżjara u fuq persuni awtorizzati biex jipprovdu ċerti prodotti mediċinali lill-pubbliku ċerti obbligi ta' servizz pubbliku. Dawn l-Istati Membri għandhom jkunu jistgħu jkomplu jimponu dawk l-obbligi fuq bejjiegħa bl-ingrossa stabbiliti fit-territorju tagħhom. Għandhom wkoll ikunu jistgħu jimponuhom fuq bejjiegħa bl-ingrossa fi Stati Membri oħra bil-kondizzjoni li ma jimponux xi obligazzjoni aktar iebsa minn dawk imposti fuq il-bejjiegħa bl-ingrossa tagħhom u sakemm obbligazzjonijiet bħal dawk ikunu jistgħu jiġi meqjusa bħala mitluba fuq kriterji ta' protezzjoni tas-saħħa pubblika u huma fi proporzjon fejn jidħol l-objettiv ta' protezzjoni bħal din.

(39) Għandhom ikunu stabbiliti regoli dwar kif l-ittikkettjar u l-fuljetti fil-pakketti għandhom ikunu ppreżentati.

(40) Id-disposizzjonijiet li jirregolaw l-informazzjoni mogħtija lill-utenti għandhom jipprovdu livell għoli ta' protezzjoni għall-konsumatur, sabiex prodotti mediċinali jkunu jistgħu jintużaw kif xieraq fuq il-bażi ta' informazzjoni sħiħa u li tiftiehem.

(41) It-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li l-ittikkettjar tagħhom u l-fuljetti fil-pakketti li jkun fihom il-pakketti jikkonformaw ma' din id-Direttiva m'għandhomx ikunu projbiti jew ostakolati fuq raġunijiet konnessi ma l-ittikkettjar jew il-fuljett fil-pakkett.

(42) Din id-Direttiva hi bla ħsara għall-applikazzjoni ta' miżuri adottati skond id-Direttiva tal-Kunsill 84/450/KEE ta' l-10 Settembru 1984 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri fejn jidħol reklamar qarrieqi ([1]).

(43) L-Istati Membri kollha adottaw aktar miżuri speċifiċi li jikkonċernaw ir-reklamar ta' prodotti mediċinali. Hemm disparitajiet bejn dawn il-miżuri. Dawn id-disparitajiet x'aktarx iħallu impatt fuq il-funzjonament tas-suq intern, għaliex reklamar imxerred f'wieħed mill-Istati Membri x'aktarx ikollu effett fi Stati Membri oħra.

(44) Id-Direttiva tal-Kunsill 89/552/KEE tat-3 ta' Ottubru 1989 dwar il-koordinazzjoni ta' ċerti disposizzjonijiet stabbiliti b'liġi, regolament jew azzjoni amministrattiva fl-Istati Membri li tikkonċerna l-insegwiment ta' l-attivitajiet tax-xandir bit-televiżjoni ([2]) tipprojbixxi r-reklamar bit-televiżjoni ta' prodotti mediċinali li huma disponibbli biss fuq riċetta medika fl-Istat Membru li fil-ġurisdizzjoni tiegħu jaqa' l-post li fih jopera l-istazzjoni televiżiv . Dan il-prinċipju għandhu jkun japplika b'mod ġenerali billi jkun estiż għal medja oħra.

(45) Reklamar lill-pubbliku kollu kemm hu, ukoll ta' prodotti mediċinali bla riċetta, jista'jaffettwa s-saħħa pubblika, jekk ikun eċċessiv jew maħsub ħażin. Reklamar ta' prodotti mediċinali lill-pubbliku in ġenerali, fejn ikun permess, għandu għalhekk jissodisfa ċerti

([1]) ĠU L 250, tad-19.09.1984, p. 17. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva 97/55/KE (ĠU L 290, tat-23.10.1997, p. 18).

([2]) ĠU L 298, tas-17.10.1989, p. 23. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva 97/36/KE (ĠU L 202, tat-30.07.1997, p. 60).

▼B

kriterji essenzjali li għandhom ikunu definiti.

(46) Barra minn hekk, id-distribuzzjoni ta' kampjuni b'xejn lill-pubbliku in ġenerali għal għanijiet promozzjonali għandha tkun projbita ([1]).

(47) Ir-reklamar ta' prodotti mediċinali lill-persuni kkwalifikati biex jiktbu riċetti jew li jissuplixxuhom jikkontribwixxi għall-informazzjoni disponibbli għal persuni bħal dawn. Madankollu, dan ir-reklamar għandu jkun suġġett għal kondizzjonijiet stretti u monitoraġġ effettiv, b'riferenza partikolari għax-xogħol imwettaq fi ħdan il-qafas tal-Kunsill ta' l-Ewropa.

(48) Reklamar ta' prodotti mediċinali għandu jkun suġġett għal monitoraġġ effettiv u adegwat. Referenza f'dan ir-rigward għandha issir għall-mekkaniżmi ta' monitoraġġ stabbiliti bid-Direttiva 84/450/KEE.

(49) Rappreżentanti li jbiegħu mediċini għandhom rwol importanti fil-promozzjoni ta' prodotti mediċinali. Għalhekk, għandhom ikunu mposti ċerti obbligi fuqhom, b'mod partikolari l-obbligu li jissupplixxu lill-persuna li jmorru jaraw b'sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

(50) Persuni kkwalifikati biex jippreskrivu prodotti mediċinali għandhom ikunu kapaċi jwettqu dawn il-funzjonijiet oġġettivament mingħajr ma jkunu influwenzati b'motivi finanzjarji diretti jew indiretti.

(51) Għandu jkun possibbli fil-limitu ta' ċerti kondizzjonijiet restrittivi li jkunu provduti kampjuni ta' prodotti mediċinali mingħajr ħlas lil persuni kwalifikati biex jippreskrivuhom jew jissuplixxuhom biex dawn ikunu jistgħu jiffamiljarizzaw ruħhom ma' prodotti ġodda u jiksbu esperjenza fl-użu tagħhom.

(52) Persuni kkwalifikati biex jippreskrivu jew jissuplixxu prodotti mediċinali għandu jkollhom aċċess għal għejun ta' informazzjoni newtrali u oġġettivi dwar prodotti disponibbli fis-suq. Billi madankollu huma l-Istati Membri li għandhom jieħdu l-miżuri meħtieġa kollha għal dan il-għan, fl-isfond tas-sitwazzjoni partikolari tagħhom.

(53) Kull impriża li timmanifattura jew timporta prodotti mediċinali għandha toħloq mekkaniżmu li jiżgura li l-informazzjoni kollha mogħtija dwar xi prodott mediċinali tkun tħares il-kondizzjonijiet approvati ta' użu .

(54) Sabiex tkun żgurata s-sigurtà kontinwa ta' prodotti mediċinali li jkunu qed jintużaw, huwa meħtieġ li jkun żgurat li sistemi ta' farmakoviġilanza fil-Komunità jkunu kontinwament adattati sabiex jitqies il-progress xjentifiku u tekniku.

(55) Huwa meħtieġ li wieħed iżomm quddiem għajnejh tibdiliet li jinħolqu minħabba armonizzazzjoni internazzjonali ta' definizzjonijiet, terminoloġija u żviluppi teknoloġiċi fil-qasam tal-farmakoviġilanza.

(56) L-użu dejjem jiżdied ta' *networks* elettroniċi għal informazzjoni dwar reazzjonijiet ħżiena għal prodotti mediċinali mqegħda fis-suq fil-Komunità huwa maħsub li jippermetti lill-awtoritajiet kompetenti li jaqsmu l-informazzjoni fl-istess ħin.

(57) Huwa fl-interess tal-Komunità li tiżgura li sistemi ta' farmakoviġilanza għal prodotti mediċinali ċentralment awtorizzati u dawk awtorizzati bi proċeduri oħra jkunu konsistenti.

([1]) ĠU L 298, tas-17.10.1989, p. 23. Id-Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva 97/36/KE (ĠU L 202, tat-30.07.1997, p. 60).

▼B

(58) Dawk li jkollhom f'idejhom awtorizzazzjonijiet għal tqegħid fis-suq għandhom ikunu proattivament responsabbli għall-farmakoviġilanza kontinwa tal-prodotti mediċinali li jqegħdu fis-suq.

(59) Il-miżuri neċessarji għall-implimentazzjoni ta' din id-Direttiva għandhom jiġu adottati skond id-Deċiżjoni tal-Kunsill 1999/468/KE tat-28 ta' Ġunju 1999 li tistabbilixxi l-proċeduri għall-eżerċizzju ta' implimentazzjoni tas-setgħat mogħtija lill-Kummissjoni ([1]).

(60) Il-Kummissjoni għandu jkollha s-setgħa li tadotta xi bidliet neċessarji għall-Anness 1 sabiex tieħu in konsiderazzjoni l-progress xjentifiku u tekniku.

(61) Din id-Direttiva għandha tkun bla ħsara għall-obbligi ta' l-Istati Membri li jirrigwardaw il-limiti ta' ħin għal trasposizzjoni tad-Direttivi stabbiliti f'Anness II, Parti B,

ADOTTAW DIN ID-DIRETTIVA:

TITOLU I

DEFINIZZJONIJIET

Artikolu 1

Għall-għanijiet ta' din id-Direttiva, it-termini li ġejjin għandu jkollhom it-tifsiriet li ġejjin:

▼M4

———————

2. *Prodott mediċinali:*

(a) Kull sustanza jew kombinazzjoni ta' sustanzi prezentati bħala li għandhom proprjetajiet għat-trattament jew il-prevenzjoni ta' mard fil-bniedem; jew

(b) Kull sustanza jew kombinazzjoni ta' sustanzi li jistgħu jintużaw fil- jew jiġu amministrati lill-bniedem, jew bil-ħsieb li jiġu restawrati, korretti jew modifikati funzjonijiet fiżjoloġiċi bl-eżerċitar ta' azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika, jew biex isir dijanjosi mediku.

▼B

3. *Sustanza:*

Kull materja irrispettivament mill-oriġini li tista' tkun:

— umana, e.ż.

demm uman u prodotti tad-demm uman;

— annimal, e.ż.

mikro-organiżmi, annimali sħaħ, partijiet minn organi, tnixxijiet ta' l-annimali, tossini, estratti, prodotti mid-demm;

— veġetali, e.ż.

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

— kimika, e.ż.

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

4. *Prodotti mediċinali immunoloġiċi:*

([1]) ĠU L 184, tas-17.7.1999, p. 23.

▼B

Kull prodott mediċinali li jikkonsisti f'vaċċini, tossini, serum jew prodotti minn allerġeni:

(a) vaċċini, tossini jew serum għandhom ikopru b'mod partikolari:

(i) aġenti wżati biex jipproduċu immunità attiva, bħal vaċċin għall-kolera, BCG, vaċċini għall-poljo, vaċċin għall-ġidri r-riħ;

(ii) aġenti wżati għad-dijanjosi ta' stat ta' immunità, inklużi b'mod partikolari tuberkulin u tuberkulin PPD, tossini għat-Testijiet *Schick u Dick*, bruċellina;

(iii) aġenti wżati biex jipproduċu immunità passiva, bħall-anti-tossin għad-difterite, globulina kontra l-ġidri r-riħ, globulina antilimfoċitika;

(b) "prodott ta' allerġen" tfisser kull prodott mediċinali maħsub biex jidentifika jew joħloq xi bidla speċifika miksuba fir-reazzjoni immunoloġika għal xi aġent li jallerġizza.

▼M6

4a. *Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata:*

Prodott kif definit fl-Artikolu 2 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-13 ta' Novembru 2007 dwar prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata ([1]).

▼M4

5. *Prodott mediċinali omeopatiku:*

Kull prodott mediċinali preparat minn sustanzi imsejħa ħażniet omeopatiċi skond proċedura omeopatika ta' manifattura deskritta fil Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' dan, mill-farmakopei li bhalissa huma użati uffiċjalment fl-Istati Membri. Prodott mediċinali omeopatiku jista' jkun fih numru ta' prinċipji.

▼B

6. *Radjofarmaċewtiċi:*

Kull prodott mediċinali li, meta jkun lest għall-użu, ikun fih radjonuklidi (iżotopi radjoattiviti) wieħed jew aktar, inkluż għal għan mediku.

7. *Ġeneratur tar-radjonuklidi:*

Kull sistema li tinkorpora nuklide fiss tar-radjo ġenitur li minnu tkun prodotta radjonuklide bint li għandha tkun miksuba b'elużjoni jew b'xi metodu ieħor u wżata f'radjofarmaċewtiku.

8. ►M4 *Kitt* ◄*:*

Kull preparazzjoni li għandha tkun rikostitwita jew magħquda ma' radjonuklidi fir-radjofarmaċewtiku finali, normalment qabel tkun amministrata.

9. *Prekursur radjonuklide:*

Kull radjonuklide ieħor prodott għall-ittikkettjar bir-radjo ta' sustanza oħra qabel l-amministrazzjoni.

10. *Prodotti mediċinali miksuba minn demm uman jew plażma umana:*

Prodotti mediċinali bażati fuq kostitwenti tad-demm li huma preparati industrijalment minn stabbilimenti pubbliċi jew privati, prodotti mediċinali bħal dawn inklużi, b'mod partikolari, l-albumina, fatturi koagulanti u immunoglobulini ta' oriġini umana.

11. *Reazzjoni ħażina:*

Reazzjoni għal prodott mediċinali li tagħmel id-deni u mhux maħsuba u tiġri b'doża normalment użati fil-bniedem għall-profi-

([1]) ĠU L 324, 10.12.2007, p. 121.

▼B

lassi, dijanjożi jew terapija tal-marda jew biex ikun mogħti lura, korrett jew modifikat il-funzjonament fiżjoloġiku.

12. *Reazzjoni ħażina serja:*

Reazzjoni ħażina li twassal għall-mewt, thedded il-ħajja, tinħtieġ kura kontinwa fi sptar jew li ttawwal iż-żmien li wieħed għandu jagħmel fi sptar, twassal għall-diżabilità persistenti jew sinifikanti jew inkapaċità, jew li tkun anomalija konġenitali/difett fit-twelid.

13. *Reazzjoni ħażina mhux mistennija:*

Reazzjoni ħażina, li in-natura, severità jew riżultat tagħha ma tkunx konsistenti mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

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

Ir-rapporti perjodiċi li jkun fihom ir-reġistrazzjonijiet imsemmija fl-Artikolu 104.

15. *Studju wara l-awtorizzazzjoni dwar is-sigurtà:*

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

16. *Abbuż minn prodotti mediċinali:*

Użu persistenti jew sporadiku, eċċessiv u intenzjonat ta' prodotti mediċinali li hu akkumpanjat minn effetti ħżiena fiżiċi jew psikoloġiċi.

17. *Distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali:*

L-attivitajiet kollha li jikkonsistu f'kisba, żamma, provvista jew esportazzjoni ta' prodotti mediċinali, barra milli jfornu prodotti mediċinali lill-pubbliku. Attivitajiet bħal dawn jitwettqu mal-produtturi jew mad-depożitarji tagħhom, ma' importaturi, distributuri oħra bl-ingrossa jew ma' spiżjara u persuni awtorizzati jew intitolati li jfornu prodotti mediċinali lill-pubbliku fl-Istat Membru konċernat.

18. *Obbligu ta' servizz pubbliku:*

L-obbligu mqiegħed fuq bejjiegħa bl-ingrossa li dejjem jiggarantixxu grupp adegwat ta' prodotti mediċinali li jilħqu l-bżonnijiet ta' żona ġeografika speċifika u biex iwasslu l-provvisti fi żmien qasir ħafna fiż-żona kollha in kwistjoni.

▼M4

18a *Rapprezentant tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-marketing:*

Il-persuna, soltu magħrufa bħala rapprezentant lokali, nominata mid-dententur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* biex tirrapprezentah fl-Istat Membru konċernat.

▼B

19. *Riċetta mediċinali:*

Kull riċetta mediċinali maħruġa minn persuna professjonali kkwalifikata biex tagħmel dan.

▼M4

20. *L-isem tal-prodott mediċinali:*

L-isem, li jista' jkun jew isem inventat li x'aktarx ma joħloqx konfużjoni ma' l-isem komuni, jew isem komuni jew xjentifiku akkumpanjat b'marka tal-kummerċ jew bl-isem tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*.

▼B

21. *Isem komuni:*

L-isem internazzjonali mhux proprjetarju rrikmandat mill-Għaqda Dinjija tas-Saħħa, jew, jekk ma jeżistix, l-isem komuni tas-soltu.

▼B

22. *Il-qawwa tal-prodott mediċinali:*

Il-kontenut ta' sustanzi attivi espress kwantitattivament għal kull unità ta' dożaġġ, kull unità ta' volum jew piż skond il-forma tad-dożaġġ.

23. *L-imballaġġ immedjat:*

Il-kontenitur jew forma oħra ta' imballaġġ li jkun immedjatament f'kuntatt mal-prodott mediċinali.

24. *L-imballaġġ ta' barra:*

L-imballaġġ li fih jitqiegħed l-imballaġġ immedjat.

25. *It-tikkettjar:*

Informazzjoni fuq l-imballaġġ immedjat jew ta' barra.

26. *Il-Fuljett fil-pakkett:*

Fuljett informattiv li jkun mal-prodott mediċinali.

▼M4

27. *Aġenzija:*

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini stabbilita bir-Regolament (KE) Nru 726/2004 ([1]).

28. *Riskji relatati ma' l-użu tal-prodott mediċinali:*

— kull riskju relatat mal-kwalità, sigurezza jew efficjenza tal-prodott mediċinali fir-rigward tas-saħħa tal-pazjent jew tas-saħħa pubblika;

— kull riskju ta' effetti m'humiex mixtieqa fuq l-ambjent.

28a. *Bilanċ riskju-benefiċċju:*

Valutazzjoni ta' l-effetti pożittivi terapewtiċi tal-prodott mediċinali b'relazzjoni mar-riskji kif definiti fil-punt 28, l-ewwel inċiż.

▼M3

29. *Prodott mediċinali veġetali tradizzjonali:*

prodott mediċinali veġetali li jikkonforma mal-kondizzjonijiet stipulati fl-Artikolu 16a (1).

30. *Prodott mediċinali veġetali:*

kull prodott mediċinali li jkun esklussivament fih bħala ingredjenti attivi sustanza veġetali waħda aktar jew preparazzjoni veġetali waħda jew aktar, jew dik is-sustanza veġetali waħda jew aktar ikkombinata ma' din il-preparazzjoni veġetali waħda jew aktar.

31. *Sustanzi veġetali:*

Prinċipalment pjanti sħaħ kollha, fragmentati jew maqtugħa, partijiet ta' pjanti, alka, funġi, likeni f'forma mhux proċessata, normalment imnixxfa, iżda kull tant friski. Ċerti efużjonijiet li ma jkunux ġew suġġetti għal trattament speċifiku huma wkoll meqjusa li jkunu sustanzi veġetali. Is-sustanzi veġetali huma definiti preċiżament permezz tal-parti tal-pjanta wżata u l-isem botaniku skond is-sistema bonomja (tip, speċji, varjetà u awtur).

32. *Preparazzjonijiet veġetali:*

preparazzjonijiet miksuba billi sustanzi veġetali jiġu suġġetti għal trattamenti bħal estrazzjoni, distillazzjoni, espressjoni, tqassim fi frazzjonijiet, purifikazzjoni, konċentrazzjoni jew fermentazzjoni. Dawn jinkludi sustanzi veġetali mfarrka jew magħmula trab, tinturi, estratti, żjut essenzali, sugi espressi u efużjonijiet proċessati.

([1]) ĠU L 136, tat-30.4.2004, p. 1.

▼B

TITOLU II

L-GĦAN

▼M4

Artikolu 2

1. Din id-Direttiva għandha tgħodd għall-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem maħsuba li jitqiegħdu fis-suq fl-Istati Membri inkella jkunu preparati industrijalment jew manifatturati b'metodu li jinvolvi proċess industrijali.

2. F'każi ta' dubju, fejn, waqt li jittieħed kont tal-karatteristiċi kollha tiegħu, prodott jista' jaqa' taħt id-definizzjoni ta' "prodott mediċinali"; u taħt id-definizzjoni ta' prodott kopert b'leġislazzjoni oħra tal-Komunità id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva għandhom jgħoddu.

3. Minkejja l-paragrafu 1 u l-Artikolu 3(4), it-Titolu IV ta' din id-Direttiva għandu jgħodd għall-prodotti mediċinali maħsuba biss għall-esportazzjoni u għall-prodotti intermedji.

▼B

Artikolu 3

Din id-Direttiva ma tapplikax għal:

1. Kull prodott mediċinali ippreparat ġo spiżerija skond riċetta medika għal pazjent individwali (magħrufa l-aktar bħala l-formola maġistrali);

2. Kull prodott mediċinali ippreparat ġo spiżerija skond il-preskrizzjonijiet ta' farmakopea li jkun maħsub biex jingħata direttament lill-pazjenti moqdijin mill-ispiżerija in kwistjoni (magħrufa l-aktar bħala l-formola uffiċjali);

▼M4

3. Prodotti mediċinali maħsuba għar-riċerka u provi ta' żvilupp, iżda mingħajr preġudizzju għad-disposizzjonijiet tad-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ta' l-4 ta' April 2001 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prattika ta' klinika tajba fit-twettieq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ([1]);

▼B

4. Prodotti intermedjarji maħsuba għal aktar proċessar minn manifattur awtorizzat;

5. Kull nuklide tar-radjo fil-forma ta' għejun siġillati;

▼M4

6. Demm sħiħ, plażma u ċelluli tad-demm ta' oriġini uman, ħlief għall-plażma li hija preparata b'metodu li jinvolvi proċess industrijali.

▼M6

7. Kull prodott mediċinali ta' terapija avvanzata, kif definit fir-Regolament (KE) Nru 1394/2007, li huwa ppreparat fuq bażi mhux regolari skond standards ta' kwalità speċifiċi u wżat fl-istess Stat Membru fi sptar taħt ir-responsabbiltà professjonali esklussiva ta' tabib skond preskrizzjoni medika individwali għal prodott ippreparat apposta għal pazjent individwali.

Il-manifattura ta' dawn il-prodotti għandha tkun awtorizzata mill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li r-rekwiżiti ta' traċċabilità u ta' viġilanza farmakoloġika, kif ukoll l-istandards speċifiċi ta' kwalità li jirreferi għalihom dan il-paragrafu huma ekwivalenti għal dawk li huma pprovduti fuq il-livell

([1]) ĠU L 121, ta' l-1.5.2001, p. 34.

▼M6

Komunitarju rigward prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li jeħtieġu awtorizzazzjoni skond ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-31 ta' Marzu 2004 li jistabbilixxi proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u veterinarju u li jistabbilixxi l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ([1]).

▼B

Artikolu 4

1. M'hemm xejn f'din id-Direttiva li b'xi mod jidderoga mir-regoli tal-Komunità għall-protezzjoni mir-radjazzjoni ta' nies li jkunu qed jagħmlu xi eżami jew trattament mediku, jew mir-regoli tal-Komunità li jistabbilixxu l-*istandards* bażiċi ta' sigurtà għas-saħħa tal-pubbliku in ġenerali u tal-ħaddiema kontra l-perikli ta' radjazzjoni jonizzanti.

2. Din id-Direttiva għandha tkun bla ħsara għad-Deċiżjoni tal-Kunsill 86/346/KEE tal-25 ta' Ġinju 1986 li jaċċetta f'isem il-Komunità il-Ftehim Ewropew dwar il-Bdil ta' Sustanzi Terapewtiċi ta' Oriġini Umana ([2]).

3. Id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva m'għandhomx jaffetwaw is-setgħat ta' l-awtoritajiet ta' l-Istati Membri kemm fejn għandu x'jaqsam it-tfassil ta' prezzijiet għall-prodotti mediċinali jew l-inklużjoni tagħhom fl-iskop ta' skemi nazzjonali dwar sigurtà tas-saħħa, fuq il-bażi ta' kondizzjonijiet ta' saħħa u dawk ekonomiċi u soċjali.

4. Din id-Direttiva m'għandhiex taffettwa l-applikazzjoni ta' leġislazzjoni nazzjonali li tipprojbixxi jew tirrestringi l-bejgħ, provvista jew l-użu ta' prodotti mediċinali bħala kontraċettivi jew li jwasslu għall-abort. L-Istati Membri għandhom jikkomunikaw il-leġislazzjoni nazzjonali kkonċernata lill-Kummissjoni.

▼M6

5. Din id-Direttiva u r-Regolamenti kollha msemmija fiha m'għandhomx jaffettwaw l-applikazzjoni ta' leġiżlazzjoni nazzjonali li tipprojbixxi jew tirrestringi l-użu ta' xi tip speċifiku ta' ċelluli umani jew annimali, jew il-bejgħ, il-provvista jew l-użu ta' prodotti mediċinali li jikkontjenu, jikkonsistu fi jew huma derivati minn dawn iċ-ċelluli għarraġunijiet li m'humiex ittrattati fil-leġiżlazzjoni Komunitarja msemmija qabel. L-Istati Membri għandhom jgħarrfu lill-Kummissjoni bil-leġiżlazzjoni nazzjonali relattiva. Il-Kummissjoni għandha tagħmel din l-informazzjoni disponibbli pubblikament f'reġistru.

▼M4

Artikolu 5

1. Stat Membru jista', skond il-leġislazzjoni fis-seħħ u biex iwettaq ħtiġiet speċjali, jeskludi mid-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva prodotti mediċinali provduti bi tweġiba għal ordni *bona fede* mhux mitluba, formulati skond l-ispeċifikazzjonijiet ta' professjonista awtorizzat talkura tas-saħħa u għall-użu minn pazjent individwali taħt ir-responsabbiltà diretta personali tiegħu.

2. L-Istati Membri jistgħu temporanjament jawtorizzaw id-distribuzzjoni ta' prodott mediċinali mhux awtorizzat bi tweġiba għat-tifrix suspettat jew konfermat ta' aġenti patoġeniċi, tossini, aġenti kimiċi jew radjazzjoni nuklejari li kull wieħed minnhom jista' jagħmel ħsara.

3. Mingħajr preġudizzju għall-paragrafu 1, l-Istati Membri għandhom jistipulaw disposizzjonijiet sabiex jassiguraw li detenturi ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing*, manifatturi u professjonisti tas-saħħa ma jkunux suġġetti għal responsabbiltà ċivili jew amministrattivi li jirriżultaw mill-użu ta' prodott mediċinali mod ieħor mill-indikazzjonijiet awtorizzati

([1]) ĠU L 136, 30.4.2004, p. 1. Ir-Regolament kif emendat bir-Regolament (KE) Nru 1901/2006 (ĠU L 378, 27.12.2006, p. 1).

([2]) ĠU L 207, tat-30.07.1986, p. 1.

▼M4

jew mill-użu ta' prodott mediċinali mhux awtorizzat, meta dak l-użu huwa rakkomandat jew meħtieġ mill-awtorità kompetenti bi tweġiba għat-tifrix suspettat jew konfermat ta' aġenti patoġeniċi, tossini, aġenti kimiċi jew radjazzjoni nukleari li kull wieħed minnhom jista' jagħmel ħsara. Dawn id-dispożizzjonijiet għandhom jgħoddu irrispettivament milli jekk tkunx ingħatat awtorizzazzjoni nazzjonali jew tal-Komunità.

4. Ir-responsabbiltà għal prodotti difettużi, kif previst fid-Direttiva tal-Kunsill 85/374/KEE tal-25 ta' Lulju 1895 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri dwar ir-responabbiltà għall-prodotti difettużi ([1]), ma għandhiex tiġi effettwata bil-paragrafu 3.

▼B

TITOLU III

TQEGĦID FIS-SUQ

KAPITOLU 1

Awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq

Artikolu 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 L-ebda prodott mediċinali ma jista' jitqiegħed fis-suq ta' Stat Membru jekk ma tkunx inħarġet awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mill-awtoritajiet kompetenti ta' dak l-IstatMembru skond din id-Direttiva jew jekk ma tkunx ingħatat awtorizzazzjoni skond ir-Regolament (KE) Nru 726/2004, li għandha tinqara flimkien mar-Regolament (KE) Nru 1901/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Diċembru 2006 dwar prodotti mediċinali għall-użu pedjatriku ([2]) u r-Regolament (KE) Nru 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Meta prodott mediċinali jkun ingħata awtorizzazzjoni inizjali għall-*marketing* skond l-ewwel sub-paragrafu, kull saħħiet addizzjonali, formoli farmaċewtiċi, rotot amministrattivi, prezentazzjonijiet, kif ukoll varjazzjonijiet u estensjonijiet għandhom ukoll jingħataw awtorizzazzjoni skond l-ewwel sub-paragrafu jew jiġu inklużi fl-awtorizzazzjoni inizjali għall-*marketing*. Dawn l-awtorizzazzjonijiet kollha għall-*marketing* għandhom jitqiesu bħala li jappartjenu għall-istess awtorizzazzjoni globali għall-*marketing*, b'mod partikolari għall-fini ta' l-applikazzjoni ta' l-Artikolu 10(1).

1a Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jkun responsabbli għall-*marketing* tal-prodott mediċinali. Il-ħatra ta' rappreżentant ma għandhiex teħles lid-detentur ta'l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* mir-responsabbiltà legali tiegħu.

▼B

2. L-awtorizzazzjoni msemmija f'paragrafu 1 għandha tkun meħtieġa wkoll għall-ġeneraturi radjonuklidi, ►M4 kittijiet ◄, radjofarmaċewtiċi prekursuri radjonuklidi u radjofarmaċewtiċi magħmulin industrijalment.

Artikolu 7

Awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq m'għandhiex tkun meħtieġa għal xi radjofarmaċewtiku preparat waqt l-użu minn persuna jew minn stabbiliment awtorizzat, skond il-liġi nazzjonali, biex juża prodotti mediċinali

([1]) ĠU L 210, 07.08.85, p. 29. Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva 1999/34/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L 141, 04.06.99, p. 20).

([2]) ĠU L 378, 27.12.2006, p. 1.

▼B

bħal dawn fi stabbiliment approvat tas-saħħa esklussivament minn ġeneraturi awtorizzati ta' radjonuklidi, ►M4 kittijiet ◄ jew prekursuri radjonuklidi skond l-istruzzjonijiet tal-manifattur.

Artikolu 8

1. Biex tinkiseb awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali minkejja l-proċedura stabbilita mir-Regolament (KEE) Nru 2309/93, applikazzjoni għandha tkun magħmula lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru konċernat.

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

3. L-applikazzjoni għandu jkollha magħha id-dettalji u d-dokumenti li ġejjin, sottomessi skond l-Anness I:

(a) L-isem jew l-isem tal-kumpanija u l-indirizz permanenti ta' l-applikant u, meta applikabbli, tal-manifattur;

▼M4

(b) Isem tal-prodott mediċinali;

(ċ) Dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali, inkluża r-referenza għall-isem internazzjonali tiegħu mhux proprjetarju (INN) rakkomandat mill-WHO, fejn teżisti INN għall-prodott mediċinali, jew referenza għall-isem relevanti kimiku;

(ċa) Il-valutazzjoni tar-riskji potenzali ambjentali maħluqa mill-prodott mediċinali. L-impatt għandu jiġi stmat u, fuq il-bażi ta' każ b'każ, għandhom jiġu maħsuba arranġamenti speċifiċi biex jillimitawh;

▼B

(d) Deskrizzjoni tal-metodu tal-manifattura;

(e) Indikazzjonijiet terapewtiċi, indikazzjonijiet kuntrarji u reazzjonijiet ħżiena;

(f) Posoloġija, forma farmaċewtika, metodu u rotta ta' amministrazzjoni u tul mistenni ta' ħajja fil-ħażna;

▼M4

(g) Ir-raġunijiet għall-miżuri ta' prekawzjoni jew sigurezza li għandhom jittieħdu għall-ħażna tal-prodott mediċinali, l-amministrazzjoni tiegħu lill-pazjenti u għad-disponiment tal-fdal tal-prodotti, flimkien ma' indikazzjoni tar-riskji potenzali presentati mill-prodtt mediċinali għall-ambjent;

(h) Deskrizzjoni tal-metodi ta' kontroll użati mill-manifattur;

(i) Ir-riżultati ta':

— testijiet farmaċewtiċi (fiżiko-kimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi),

— testijiet pre-kliniċi (tossikoloġiċi u farmakoloġiċi,

— provi kliniċi;

(ia) Deskrizzjoni dettaljata tal-farmako-viġilanza u, fejn xieraq, is-sistema ta' l-immaniġġar tar-riskju li l-applikant għandu jintroduċi;

(ib) Dikjarazzjoni fis-sena li l-provi kliniċi mwettqa barra l-Unjoni Ewropea jikkonformaw mal-ħtiġiet etiċi tad-Direttiva 2001/20/KE;

(j) Sommarju, skond l-Artikolu 11, tal-karatteristiċi tal-prodott, mudell ta'l- imballaġġ ta' barra, li jkun fih id-dettalji previsti fl-Artikolu 54, u ta' l- imballaġġ immedjat tal-prodott mediċinali, li jkun fih id-dattalji previsti fl-Artikolu 55, flimkien mal-fuljett tal-pakkett skond l-Artikolu 59;

▼B

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

(l) Kopji ta' kull awtorizzazzjoni miksuba fi Stat Membru ieħor jew f'pajjiż terz biex prodott mediċinali jitqiegħed fis-suq, flimkien ma' lista ta' dawk l-Istati Membri fejn applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni li ġiet sottomessa skond din id-Direttiva tkun qed tiġi eżaminata. Kopji tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott proposti mill-applikant skond l-Artikolu 11 jew approvati mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru skond Artikolu 21. Kopji tal-fuljett fil-pakkett proposta skond l-Artikolu 59 jew approvata mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru skond l-Artikolu 61. Id-dettalji ta' kull deċiżjoni li tirrifjuta awtorizzazzjoni, kemm fil-Komunità kif ukoll f'pajjiż terz, u r-raġunijiet għal dik id- deċiżjoni.

Din l-informazzjoni għandha tkun aġġornata fuq bażi regolari;

▼M4

(m) Kopja ta' kull isem tal-prodott mediċinali bħala prodott orfni mediċinali taħt ir-Regolament (KE) Nru 141/2000 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-16 ta' Diċembru 1999 dwar il-prodotti orfni mediċinali ([1]), flimkien ma' ta' l-opinjoni relevanti ta' l-Aġenzija;

(n) Prova li l-applikant għandu s-servizzi ta' persuna kwalifikati responsabbli għall-farmoko-viġilanza u li għandu l-mezzi meħtieġa għan-notifikazzjoni ta' kull reazzjoni kuntrarja suspettata li sseħħ jew fil-Komunità jew f'pajjiż terz.

Id-dokumenti u l-informazzjoni li jikkonċernaw ir-riżultati tat-testijiet farmaċewtiċi u pre-kliniċi u l-provi kliniċi msemmija fil-punt (i) ta' l-ewwel subparagrafu għandhom ikunu akkumpanjati b'sommarji dettaljati skond l-Artikolu 12.

▼B

Artikolu 9

Barra mill-ħtiġiet stabbiliti fl-Artikoli 8 u 10(1), applikazzjoni għal awtorizzazzjoni biex jitqiegħed fis-suq ġeneratur radjonuklidu għandu jkun fiha wkoll l-informazzjoni u d-dettalji li ġejjin:

— deskrizzjoni ġenerali tas-sistema flimkien ma' deskrizzjoni dettaljata tal-komponenti tas-sistema li jistgħu jaffettwaw il-komposizzjoni jew il-kwalità tal-preparazzjoni nukleida bint,

— dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tas-soluzzjoni miksuba mill-eluwat jew sublimat.

▼M4

Artikolu 10

1. B'deroga mill-Artikolu 8(3)(i), u mingħajr preġudizzju għal-liġi li tirrelata mal-protezzjoni tal-proprjetà industrijali u kummerċjali, l-applikant ma għandux ikun meħtieġ li jipprovdi r-riżultati ta' testijiet pre-kliniċi u ta' provi kliniċi jekk huwa jkun jista' juri li l-prodott mediċinali huwa ġeneriku tal-prodott mediċinali ta' referenza li huwa jew li kien awtorizzat skond l-artikolu 6 għal mhux anqas minn 8 snin fi Stat Membru jew fil-Komunità.

Prodott ġeneriku mediċinali awtorizzat skond din id-disposizzjoni ma għandux jitqiegħed fis-suq sakemm ma jkunux għaddew għaxar snin mill-awtorizzazzjoni inizjali tal-prodott ta' referenza.

L-ewwel subparagrafu għandu jgħodd ukoll jekk il-prodott mediċinali ta' referenza ma kienx awtorizzat fl-Istat Membru li fih tintbagħat l-appli-

([1]) ĠU L 18, tat-22.1.2000, p. 1.

▼M4

kazzjoni għall-prodott ġeneriku mediċinali. F'dan il-każ, l-applikant għandu juri fil-formola ta 'l-applikazzjoni l-isem ta' l-Istat Membru li fih il-prodott mediċinali ta' referenza huwa jew kien ġie awtorizzat. Fuq it-talba ta' l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li fih tintbagħat l-applikazzjoni, l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru l-ieħor għandha tibgħat fi żmien perjodu ta' xahar, konferma li l-prodott mediċinali ta' referenza huwa jew kien ġie awtorizzat flimkien mal-komposizzjoni sħiħa tal-prodott ta' referenza u fejn meħtieġ dokumentazzjoni oħra relevanti.

Il-perjodu ta' għaxar snin imsemmi fit-tieni subparagrafu għandu jiġi mtawwal għal massimu ta' ħdax-il sena jekk, matul l-ewwel tmin snin ta' dawk l-għaxar snin, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* jikseb awtorizzazzjoni għal indikazzjoni waħda jew aktar terapewtika ġdida li, matul il-valutazzjoni xjentifika qabel l-awtorizzazzjoni tagħhom, ikunu kunsidrati li jkunu ta' benefiċċju sinifikanti kliniku meta mqabbla ma' terapiji eżistenti.

2. Għall-finijiet ta' dan l-Artikolu:

(a) "prodott mediċinali ta' referenza"; għandha tfisser prodott mediċinali awtorizzat taħt l-Artikolu 6, skond id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 8;

(b) "prodott ġeneriku mediċinali"; għandha tfisser prodott mediċinali li jkollu l-istess komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva f'sustanzi attivi u l-istess forma farmaċewtika bħal dik tal-prodott ta' referenza, u li l-bioekwivaleza tiegħu mal-prodott mediċinali ta' referenza tkun ġiet murija permezz ta' studji xierqa ta' bijodisponibilità. L-imluħ differenti, esteri, eteri, isomeri, taħliet ta' isomeri, komplessi jew derivattivi ta' sustanza attiva għandhom jitqiesu li jkunu l-istess sustanza attivi, kemm-il darba ma jkunux ivarjaw sinjifikament fil-proprjetajiet fir-rigward ta' sigurezza u/jew effikaċja. F'dawk il-każi, informazzjoni addizzjonali li tipprovdi prova tas-sigurezza u/jew effikaċja ta' l-imluħ varji, esteri jew derivattivi ta' sustanza attiva awtorizzata għandha tiġi provduta mill-applikant. Il-forom farmaċewtiċi orali varji ta' rilaxx immedjat għandhom jitqiesu li jkunu l-istess forma farmaċewtika. Mhux meħtieġ li l-istudji ta' bijodisponibilità jiġu meħtieġa mill-applikant jekk huwa jkun jista' juri li prodott ġeneriku mediċinali jkun jikkonforma mal-kriterji relevanti kif definiti fil-linji gwida dettaljati xierqa.

3. Fil-każi fejn il-prodott mediċinali ma jaqax taħt id-definizzjoni ta' prodott ġeneriku mediċinali kif previst fil-paragrafu 2(b) jew fejn il-bijoekwivalenza ma tistax tintwera permezz ta' studju ta' bijodisponibilità jew fil-każ ta' bidliet fis-sustanza/i attivi, l-indikazzjonijiet terapewtiċi, is-saħħa, l-forma farmaċewtika jew ir-rotta ta' amministrazzjoni meta mqabbla mal-prodott mediċinali ta' referenza, ir-riżultati tat-testijiet pre-kliniċi jew il-provi kliniċi xierqa għandhom jiġu provduti.

4. Fejn prodott mediċinali bijoloġiku li jkun simili għall-prodott bijoloġiku ta' referenza ma jikkonformax mal-kondizzjonijiet tad-definizzjoni ta' prodotti ġeneriċi mediċinali, minħabba, b'mod partikolari, differenzi li għandhom x'jaqsmu mal-materja prima jew differenzi fil-proċessi ta' manifattura tal-prodott mediċinali bijoloġiku u l-prodott mediċinali bijoloġiku ta' referenza, ir-riżultati tat-testijiet pre-kliniċi jew provi kliniċi xierqa li għandhom x'jaqsmu ma' dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu provduti. It-tip u l-kwantità ta' informazzjoni supplementari li għandhom jiġu provduti għandhom jikkonformaw mal-kriterji relevanti msemmija fl-Anness I u l-linji gwida dettaljati relattati. Ir-riżultati ta' testijiet u provi oħra mill-inkartament tal-prodott mediċinali ta' referenza ma għandhomx jiġu provduti.

5. B'żieda mad-disposizzjonijiet stipulati fil-paragrafu 1, fejn issir applikazzjoni għal indikazzjoni ġdida għal sustanza ben stabbilita, għandu jingħata perjodu mhux kumulattiv ta' sena ta' informazzjoni esklussiva, kemm-il darba studji pre-kliniċi u kliniċi kienu twettqu b'relazzjoni ma' l-indikazzjoni l-ġdida.

▼M4

6. It-twettiq ta' l-istudji meħtieġa u l-provi bil-ħsieb ta' l-applikazzjoni tal-paragrafi 1, 2, 3 u 4 u l-ħtiġiet prattiċi konsegwenzali ma għandux jitqies bħala kuntrarju għad-drittijiet tal-patenti jew għaċ-ċertifikati supplementari ta' protezzjoni għal prodotti mediċinali.

Artikolu 10a

B'deroga mill-Artikolu 8(3)(i), u mingħajr preġudizzju għal-liġi li tirrelata mal-protezzjoni ta' proprjetà industrijali jew kummerċjali, l-applikant ma għandux ikun meħtieġ li jipprovdi r-riżultati tat-testijiet prekliniċi jew tal-provi kliniċi jekk huwa jkun jista' jipprova li s-sustanzi attivi tal-prodott mediċinali jkunu f'użu mediċinali ben stabbilit ġewwa l-Komunità għal ta' l-anqas għaxar snin, b'effikaċja rikonoxxuta u livell aċċettabbli ta' sigurezza skond il-kondizzjonijiet stipulati fl-Anness I. F'dak il-każ ir-riżultati tat-testijiet u l-provi għandhom jiġu sostitwiti bil-lettaratura xjentifika adatta.

Artikolu 10b

Fil-każ ta' prodotti mediċinali li jkun fihom sustanzi attivi wżati fil-komposizzjoni ta' prodotti mediċinali awtorizzati iżda li sa issa ma jkunux użati f'kombinazzjoni għal għanijiet terapewtiċi, ir-riżultati tat-testijiet pre-kliniċi l-ġodda jew tal-provi kliniċi l-ġodda li jirrelataw ma' dik il-kombinazzjoni għandhom ikunu provduti skond l-Artikolu 8(3)(i), iżda ma għandux ikun meħtieġ li jiġu provduti referenzi xjentifiċi li jirrelataw ma' kull sustanza attiva individwali.

Artikolu 10c

Wara l-għoti ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing*, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni jista' jippermetti li jsir użu tad-dokumentazzjoni farmaċewtika, pre-klinika u klinika li tkun tinsab fil-*file* tal-prodott mediċinali, bil-ħsieb li jiġu eżaminati applikazzjonijiet sussegwenti li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali oħra li jkunu jipposjedu l-istess komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva fit-termini tas-sustanzi attivi u l-istess forma farmaċewtika.

Artikolu 11

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

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

2. il-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva fit-termini tas-sustanzi attivi u kostitwenti ta' l-eċċipjent, li l-għarfien tiegħu huwa essenzjali għall-amministrazzjoni kif imiss tal-prodott mediċinali. L-isem normali komuni jew deskrizzjoni kimika għandu jintuża.

3. forma farmaċewtika.

4. dettalji kliniċi

4.1. indikazzjonijiet terapewtiċi,

4.2. pożoloġija u metodu ta' amministrazzjoni għall-adulti u fejn meħtieġ għat-tfal,

4.3. kontra-indikazzjonijiet,

4.4. twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu u, fil-każ ta' prodotti mediċinali immunoloġiċi, kull prekawzjoniji speċjali li għandha tittieħed minn persuni li jimmaniġġaw dawk il-prodotti u jamministrawhom lill-pazjenti, flimkien ma' kull prekawzjoni li għandha tittieħed mill-pazjenti,

▼M4

4.5. interazzjoni ma' forom mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjonijiet,

4.6. użu matul it-tqala u t-treddigħ,

4.7. effetti fuq l-abbiltà ta' sewqan u użu ta' makni,

4.8. effetti m'humiex mixtieqa,

4.9. doża żejda (sintomi, proċedura ta' emerġenza, antidoti).

5. proprjetajiet farmakoloġiċi:

5.1. proprjetajiet farmakodinamiċi,

5.2. proprjetajiet farmokokinetiċi,

5.3. *data* ta' sigurezza pre-klinika,

6. dettalji farmaċewtiċi:

6.1. lista ta' eċċipjenti,

6.2. inkompatibilitajiet prinċipali,

6.3. tul ta' żmien kemm jibqgħu tajbin, fejn meħtieġ wara rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali jew fejn l- imballaġġ immedjat jinfetaħ għall-ewwel darba,

6.4. prekawzjonijet speċjali għall-ħażna,

6.5. natura u kontenuti tal-kontenitur,

6.6. prekawzjonijiet speċjali għad-disponiment ta' prodott mediċinali wżat jew fdal ta' materjali ta' dak il-prodott mediċinali, fejn xieraq.

7. detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing.*

8. numru/i ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*.

9. data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni jew tiġdid ta' l-awtorizzazzjoni.

10. data tar-reviżjoni tat-test.

11. għal radjufarmaċewtiċi, dettalji sħaħ tad-dożimetrija interna ta' radjazzjoni.

12. għal radjufarmaċewtiċi, struzzjonijiet dettaljati addizzjonali għall-preparazzjoni improvizzata u l-kontroll tal-kwalità ta' dik il-preparazzjoni u, fejn xieraq, iż-żmien massimu ta' ħażna li matulu kull preparazzjoni intermedja bħal elużjoni jew il-farmaċewtiku lest għall-użu jibqa' jikkonforma ma' l-ispeċifikazzjonijiet tiegħu.

Għal awtorizzazzjonijiet taħt l-Artikolu 10, dawk il-partijiet tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott tal-prodott mediċinali ta' referenza li jirreferu għall-indikazzjonijiet jew forom ta' doża li kienu għadhom koperti bil-liġi tal-patenti fiż-żmien meta mediċina ġenerika kienet *marketed* ma humiex meħtieġa.

Artikolu 12

1. L-applikant għandu jassigura li, qabel ma jintbagħtu is-sommarji dettaljati msemmija fl-aħħar subparagrafu ta' l-Artikolu 8(3) lill-awtoritajiet kompetenti, jkunu ġew preparati u ffirmati minn esperti bil-kwalifiki tekniċi jew professjonali meħtieġa, li għandhom ikunu murija f'kurrikulu tal-karriera.

2. Il-persuni li jkollhom il-kwalifiki tekniċi u professjonali msemmija fil-paragrafu 1 għandhom jiġġustifikaw kull użu magħmul minn letteratura xjentifika taħt l-Artikolu 10a skond il-kondizzjonijiet stipulati fl-Anness I.

3. Is-sommarji dettaljati għandhom jiffurmaw parti mill-*file* li l-applikant jissottometti lill-awtoritajiet kompetenti.

▼B

KAPITOLU 2

Disposizzjonijiet speċifiċi applikabbli għal prodotti mediċinali omeopatiċi

▼M4

Artikolu 13

1. L-Istati Membri għandhom jassiguraw li prodotti mediċinali omeopatiċi manifatturati u mqegħda fis-suq ġewwa l-Komunità jiġu reġistrati jew awtorizzati skond l-Artikoli 14, 15 u 16, ħlief fejn dawk il-prodotti mediċinali huma koperti b'reġistrazzjoni jew awtorizzazzjoni mogħtija skond il-leġislazzjoni nazzjonali fil-31 ta' Diċembru 1993 jew qabel dik id-data. Fil-każ ta' reġistrazzjonijiet l-Artikolu 28 u l-Artikolu 29(1) sa (3) għandhom jgħoddu.

2. L-Istati Membri għandhom jistabbilixxu proċedura speċjali simplifikata ta' reġistrazzjoni għall-prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 14.

▼B

Artikolu 14

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

— ikunu amministrati oralment jew esternament,

— l-ebda indikazzjoni terapewtika speċifika ma tidher fuq it-tikketta tal-prodott mediċinali jew f'xi informazzjoni li għandha x'taqsam miegħu,

— hemm grad suffiċjenti ta' taħlit li jiggarantixxi s-sigurtà tal-prodott mediċinali; b'mod partikolari, il-prodott mediċinali jista' ma jkunx fih jew aktar minn parti waħda kull 10 000 tat-tintura omm jew aktar minn 1/100 ta' l-iżgħar doża użata fl-allopatija fejn għandhom x'jaqsmu sustanzi attivi li l-preżenza tagħhom fi prodott mediċinali allopatiku tirriżulta fl-obbligu li tkun sottomessa riċetta minn tabib.

▼M7

Jekk għarfien xjentifiku ġdid jeżiġi hekk, il-Kummissjoni tista' taġġusta t-tielet inċiż ta' l-ewwel subparagrafu. Dik il-miżura, imfassla biex temenda elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva, għandha tkun adottata skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

▼B

Fil-ħin tar-reġistrazzjoni, l-Istati Membri għandhom jistabbilixxu l-klassifika għall-għoti tal-prodott mediċinali.

2. Il-kriterji u regoli ta' proċedura previsti fl-Artikolu 4(4), fl-Artikolu 17(1) u fl-Artikoli 22 sa 26, 112, 116 u 125 għandhom japplikaw b'analoġija għall-proċedura ta' reġistrazzjoni speċjali u simplifikata dwar prodotti mediċinali omeopatiċi, bl-eċċezzjoni tal-prova ta' effikaċja terapewtika.

▼M4

———————

▼B

Artikolu 15

Applikazzjoni għal reġistrazzjoni speċjali u ssimplifikata tista' tkopri serje ta' prodotti mediċinali miksuba mill-istess ħażna jew ħażniet omeopatiċi. Id-dokumenti li ġejjin għandhom ikunu inklużi ma' l-applikaz-

▼B

zjoni biex juru, b'mod partikolari, il-kwalità farmaċewtika u l-omoġenità lott b'lott tal-prodotti ikkonċernati:

— isem xjentifiku jew isem ieħor mogħti f'farmakopea tal-ħażna jew ħażniet omeopatiċi, flimkien ma dikjarazzjoni tar-rotot diversi ta' amministrazzjoni, forom farmaċewtiċi u grad ta' taħlit li għandhom ikunu rreġistrati,

▼M4

— inkartament li jiddeskrivi kif il-ħażna jew ħażniet omeopatiċi hija/-huma miksuba u kontrollati, u li jiġġustifika l-użu omeopatiku tagħ-ha/tagħhom, fuq il-bażi ta' biblijografija adegwata,

▼B

— inkartament tal-manifattura u kontroll għal kull forma farmaċewtika u deskrizzjoni tal-metodu ta' taħlit u potenzazzjoni,

— awtorizzazzjoni ta' manifattura għall-prodotti mediċinali kkonċernati,

— kopji ta' kull reġistrazzjoni jew awtorizzazzjoni miksuba għall-istess prodott mediċinali fi Stati Membri oħra,

▼M4

— mudell wieħed jew aktar ta' l- imballaġġ ta' barra u l- imballaġġ immedjat tal-prodotti mediċinali li għandhom jiġu reġistrati,

▼B

— data dwar l-istabbilità tal-prodott mediċinali.

Artikolu 16

1. Prodotti mediċinali omeopatiċi barra minn dawk imsemmija fl-Artikolu 14(1) għandhom ikunu awtorizzati u ttikkettjati skond ►M4 l-Artikoli 8, 10, 10a, 10b, 10c u 11 ◄.

2. Stat Membru jista' jintroduċi jew iżomm fit-territorju tiegħu regoli speċifiċi għat-►M4 testijiet pre-kliniċi ◄ u provi kliniċi ta' prodotti mediċinali omeopatiċi barra minn dawk imsemmija fl-Artikolu 14(1) skond il-prinċipji u l-karatteristiċi ta' l-omeopatija kif prattikati f'dak l-Istat Membru.

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

3. It-Titolu IX għandu jgħodd għal prodotti mediċinali omeopatiċi, bl-eċċezzjoni ta' dawk imsemmija fl-Artikolu 14(1).

▼M3

KAPITOLU 2a

Disposizzjonijiet speċifiċi applikabbli għal prodotti mediċinali veġetali tradizzjonali

Artikolu 16a

1. Proċedura ta' reġistrazzjoni simplifikata (hawnhekk iżjed 'l quddiem imsejjħa "reġistrazzjoni ta' użu tradizzjonali") hija b'dan stabbilita għall-prodotti mediċinali veġetali li jissodisfaw il-kriterji kollha li ġejjin:

(a) ikollhom indikazzjonijiet esklussivament adatti għall-prodotti mediċinali veġetali tradizzjonali li, bis-saħħa tal-komposizzjoni u l-iskop tagħhom, huma maħsuba u disinjati għal użu mingħajr sorveljanza ta' prattikant tal-mediċina għal finijiet dijanjostiċi jew għal riċetta jew monitoraġġ tat-trattament;

(b) jintużaw esklussivament għal amministrazzjoni skond is-saħħa speċifika u l-pożoloġija;

▼M3

(ċ) ikunu preparazzjoni orali, esterna u/jew biex jingħibdu ‘l ġewwa man-nifs;

(d) il-perjodu ta' użu tradizzjonali kif preskritt fl-Artikolu 16c(1)(c) ikun skada;

(e) id-*data* dwar l-użu tradizzjonali tal-prodott mediċinali tkun suffiċjenti; b'mod partikolari l-prodott jagħti prova li ma jkunx ta' ħsara f'kondizzjonijiet speċifiċi ta' użu u l-effetti framakoloġiċi jew l-effikaċja tal-prodott mediċinali jkunu plawżibbli fuq il-bażi ta' użu fittul u esperjenza.

2. Minkejja l-Artikolu 1(30), il-preżenza fi prodott mediċinali veġetali ta' vitamini jew minerali li għas-sigurezza tagħhom ikun hemm xhieda dokumentata kif imiss ma għandhiex tipprevjeni lill-prodott milli jkun eliġibbli għar-reġistrazzjoni skond il-paragrafu 1, kemm-il darba l-azzjoni tal-vitamini jew il-minerali tkun anċillari għal dik ta' l-ingredjenti veġetali attivi fir-rigward ta' l-indikazzjoni/jiet speċifikata dikjarata.

3. Iżda, fil-każi fejn l-awtoritajiet kompetenti jiġġudikaw li prodott mediċinali veġetali tradizzjonali jkun jissodisfa l-kriterji għall-awtorizzazzjoni skond l-Artikolu 6 jew reġistrazzjoni skond l-Artikolu 14, id-disposizzjonijiet ta' dan il-kapitolu ma għandhomx japplikaw.

Artikolu 16b

1. L-applikant u d-detentur tar-reġistrazzjoni għandhom ikunu stabbiliti fil-Komunità.

2. Sabiex jikseb reġistrazzjoni ta' użu tradizzjonali, l-applikant għandu jissottometti applikazzjoni lill-awtorita kompetenti ta' l-Istat Membru konċernat.

Artikolu 16ċ

1. L-applikazzjoni għandha tkun akkumpanjata:

(a) bil-partikolaritajiet u d-dokumenti:

(i) msemmija fl-Artikolu 8(3)(a) sa (h), (j) u (k);

(ii) ir-riżultati tat-testijiet farmaċewtiċi msemmija fit-tieni inċiż ta' l-Artikolu 8(3)(i);

(iii) is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, mingħajr id-*data* speċifikata fl-Artikolu 11(4);

(iv) f'każi ta' kombinazzjonijiet, kif imsemmija fl-Artikolu 1(30) jew l-Artikolu 16a(2), l-informazzjoni msemmija fl-Artikolu 16a(1)(e) li tirrelata mal-kombinazzjoni bħala tali; jekk l-ingredjenti individwali attivi ma jkunux suffiċjentement magħrufa, id-*data* għandha wkoll tirrelata ma' l-ingredjenti individwali attivi;

(b) kull awtorizzazzjoni jew reġistrazzjoni miksuba mill-applikant fi Stat Membru ieħor, jew f'pajjiż terz, biex jitqiegħed il-prodott mediċinali fis-suq, u dettalji ta' kull deċiżjoni ta' rifjut li tingħata awtorizzazzjoni jew reġistrazzjoni, sew fil-Komunità jew f'pakjjiż terz, u r-raġunijiet għal dik id-deċiżjoni;

(ċ) xhieda bibljografika jew esperta fis-sens li l-prodott mediċinali in kwistjoni, jew prodott li jikkorrispondi kellu użu mediċinali matul perjodu sħiħ ta' l-anqas ta' 30 sena li jiġu qabel id-data ta' l-applikazzjoni, inklużi ta' l-anqas 15-il sena ġewwa l-Komunità. Fuq it-talba ta' l-Istat Membru fejn l-applikazzjoni għal reġistrazzjoni għal użu tradizzjonali tkun intbagħtet, il-Kumitat dwar il-Prodotti Mediċinali Veġetali għandu jħejji opinjoni dwar l-adegwatezza tax-xhieda ta' l-użu f'perjodu twil tal-prodott, jew tal-prodott li jikkorrispondi.

▼M3

L-Istat Membru għandu jissottometti id-dokumentazzjoni relevanti li tappoġġa r-referenza;

(d) reviżjoni bibljografika ta' l-informazzjoni ta' sigurezza b'rapport espert, u fejn meħtieġ mill-awtorità kompetenti, fuq talba addizzjonali, id-*data* meħtieġa biex issir stima tas-sigurezza tal-prodott mediċinali.

L-Anness I għandu jgħodd b'analoġija għall-partikolaritajiet u d-dokumenti speċifikati fil-punt (a).

2. Prodott li jikkorrispondi, kif imsemmi fil-paragrafu 1(c), huwa karatterizzat billi jkollu l-istess ingredjenti attivi, irrispettivament millewċipjenti wżati, l-istess skop maħsub jew wieħed simili, saħħa u pożoloġija ekwivalenti u l-istess rotta jew waħda simili ta' amministrazzjoni bħal dik tal-prodott mediċinali li għalih tkun saret l-applikazzjoni.

3. Il-ħtieġa li jintwera l-użu mediċinali matul il-perjodu sħiħ ta' 30 sena, msemmija fil-paragrafu 1(ċ), tiġi sodisfatta wkoll fejn il-*marketing* tal-prodott ma kienx ġie bbażat fuq awtorizzazzjoni speċifika. Bl-istess mod tkun sodisfatta jekk in-numru jew il-kwantità ta' ingredjenti tal-prodott mediċinali jkun tnaqqas matul dak il-perjodu.

4. Fejn il-prodott ikun intuża fil-Komunità għal anqas minn 15-il sena, iżda jkun mod ieħor eliġibbli għar-reġistrazzjoni simplifikata, l-Istat Membru li fih tkun ġiet sottomessa l-applikazzjoni għar-reġistrazzjoni għall-użu tradizzjonali għandu jirreferi l-prodott lill-Kumitat dwar Prodotti Mediċinali Veġetali. L-Istat Membru għandu jissottometti dokumentazzjoni relevanti li jsostni r-riferiment.

Il-Kumitat għandu jikkonsidra dwar jekk il-kriterji l-oħra għar-reġistrazzjoni simplifikata kif imsemmija fl-Artikolu 16a ikunux tħarsu kollha kemm huma. Jekk il-Kumitat iqis dan possibbli, huwa għandu jistabbilixxi monografu veġetali tal-Komunità kif imsemmi fl-Artikolu 16h(3) li għandu jittieħed kont tiegħu mill-Istat Membru meta jieħu d-deċiżjoni finali tiegħu.

Artikolu 16d

1. Mingħajr preġudizzju għall-Artikolu 16h(1), il-Kapitolu 4 tat-Titolu III għandu jgħodd b'analoġija għal reġistrazzjonijiet mogħtija skond l-Artikolu 16a, kemm-il darba li:

(a) monografu veġetali tal-Komunità jkun ġie stabbilit skond l-Artikolu 16h(3), jew

(b) il-prodott mediċinali veġetali jkun jikkonsisti f'sustanzi veġetali, preparazzjonijiet jew kombinazzjonijiet tagħhom li jinsabu fil-lista msemmija fl-Artikolu16f.

2. Għall-prodotti mediċinali veġetali l-oħra kif imsemmija fl-Artikolu 16a, kull Stat Membru għandu, meta jevalwa applikazzjoni għar-reġistrazzjoni ta' użu tradizzjonali, jieħu kont debitu tar-reġistrazzjonijiet mogħtija minn Stat Membru ieħor skond dan il-kapitolu.

Artikolu 16e

1. Reġistrazzjoni għal użu tradizzjonali għandha tiġi rifjutata jekk l-applikazzjoni ma tkunx konformi ma' l-Artikoli 16a, 16b jew 16c jew jekk ta' l-anqas waħda mill-kondizzjonijiet li ġejjin ma tiġix imħarsa:

(a) il-komposizzjoni kwalitattivà u/jew kwantitattivà ma tkunx kif dikjarata;

(b) l-indikazzjonijiet ma jkunux jikkonformaw mal-kondizzjonijiet preskritti fl-Artikolu 16a;

(ċ) il-prodott jista' ikun ta' ħsara taħt kondizzjonijiet normali ta' użu;

▼M3

(d) id-*data* dwar l-użu tradizzjonali tkun insuffiċjenti, speċjalment jekk l-effetti farmakoloġiċi jew l-effikaċja ma jkunux plawżibbli fuq il-bażi ta' użu għal perjodu fit-tul u esperjenza;

(e) il-kwalità farmaċewtika ma tiġix sodisfaċjentement murija.

2. L-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri għandhom jinnotifikaw lill-applikant, lill-Kummissjoni u kull awtorità kompetenti li titlobha, b'kull deċiżjoni li jieħdu li jirrifjutaw reġistrazzjoni għal użu tradizzjonali u r-raġunijiet għal dak ir-rifjut.

Artikolu 16f

1. Lista tas-sustanzi veġetali, preparazzjonijiet u kombinazzjonijiet tagħhom għal użu fi prodotti mediċinali veġetali tradizzjonali għandha tiġi stabbilita skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2). Il-lista għandu jkun fiha, fir-rigward ta' kull sustanza veġetali, l-indikazzjoni, is-saħħa speċifikata u l-pożoloġija, ir-rotta ta' amministrazzjoni u kull informazzjoni oħra meħtieġa għall-użu b'sigurezza tas-sustanza veġetali bħala prodott mediċinali tradizzjonali.

2. Jekk applikazzjoni għal reġistrazzjoni ta' użu tradizzjonali tkun tirrelata ma' sustanza veġetali, preparazzjoni jew kombinazzjoni tagħhom, li tkun tinsab fil-lista msemmija fil-paragrafu 1, ma huwiex meħtieġ li tiġi provduta id-*data* speċifikata fl-Artikolu 16c(1)(b)(ċ) u (d). L-Artikolu 16e(1)(ċ) u (d) ma għandux jgħodd.

3. Jekk sustanza veġetali, preparazzjoni jew kombinazzjoni tagħhom ma jibqgħux inklużi fil-lista msemmija fil-paragrafu 1, ir-reġistrazzjonijiet skond il-paragrafu 2 għall-prodotti mediċinali veġetali li jkunu jinsabu f'din is-sustanza għandhom jiġu revokati kemm-il darba l-partikolaritajiet u d-dokumenti msemmija fl-Artikolu 16c(1) ma jintbagħtux fi żmien tliet xhur.

Artikolu 16g

1. L-Artikoli 3(1) u (2), 4(4), 6(1), 12, 17(1), 19, 20, 23, 24, 25, 40 sa 52, 70 sa 85, 101 sa 108, 111(1) u (3), 112, 116 sa 118, 122, 123, 125, 126, it-tieni subparagrafu, u 127 ta' din id-Direttiva kif ukoll id-Direttiva tal-Kummissjoni 91/356/KEE ([1]) għandhom jgħoddu, b'analoġija, għal reġistrazzjoni ta' użu tradizzjonali mogħtija taħt dan il-kapitolu.

2. B'żieda mal-ħtiġiet ta' l-Artikoli 54 sa 65, kull tikkettjar u fuljetti tal-pakkett għall-utent għandu jkun fihom dikjarazzjoni fis-sens li:

(a) il-prodott huwa prodott mediċinali veġetali tradizzjonali għall-użu f'indikazzjoni/jiet speċifiċi esklussivament ibbażati fuq użu għal perjodu twil; u

(b) l-utent għandu jikkonsulta tabib jew prattikant tal-kura tas-saħħa kwalifikat jekk is-sintomi jippersistu matul l-użu tal-prodott mediċinali jew jekk iseħħu xi effetti kuntrarji mhux imsemmija fil-fuljett tal-pakkett.

Stat Membru jista' jeħtieġ li l-ittikkettjar u l-fuljett tal-pakkett għall-utent għandu wkoll jiddikjara n-natura tat-tradizzjoni in kwistjoni.

3. B'żieda mal-ħtiġiet ta' l-Artikoli 86 sa 99, kull reklam ta' prodott mediċinali reġistrat taħt dan il-kapitolu għandu jkun fih id-dikjarazzjoni li ġejja: Prodott mediċinali veġetali tradizzjonali għal użu f'indikazzjoni/jiet speċifiċi esklussivament ibbażat fuq użu ta' perjodu twil.

([1]) ĠU L 193, tas-17.7.1991, p. 30.

▼M3

Artikolu 16h

1. Kumitat dwar Prodotti Mediċinali Veġetali huwa b'dan stabbilit. Dak il-Kumitat għandu jkun parti mill-Aġenzija u għandu jkollu l-kompetenza li ġejja:

(a) fir-rigward ta' reġistrazzjonijiet simplifikati, biex:

— iwettaq il-kompiti li joħorġu mill-Artikolu 16ċ(1) u (4),

— iwettaq il-kompiti li joħorġu mill-Artikolu 16d,

— iħejji abbozz ta' lista ta' sustanzi veġetali, preparazzjonijiet u kombinazzjonijiet tagħhom, kif imsemmi fl-Artikolu 16f(1), u

— jistabbilixxi monografi tal-Komunità għal prodotti mediċinali veġetali tradizzjonali, kif imsemmi fil-paragrafu 3 ta' dan l-Artikolu;

(b) fir-rigward ta' awtorizzazzjonijiet ta' prodotti mediċinali veġetali, biex jistabbilixxi monografi veġetali tal-Komunità għal prodotti mediċinali veġetali, kif imsemmi fil-paragrafu 3 ta' dan l-Artikolu;

(ċ) fir-rigward ta' riferimenti lill-aġenzija taħt il-Kapitolu 4 tat-Titolu III, b'relazzjoni għall-prodotti mediċinali veġetali kif imsemmija fl-Artikolu 16a, li jwettaq il-kompiti stipulati fl-Artikolu 32;

(d) fejn prodotti mediċinali oħra li jkun fihom sustanzi veġetali jiġu riferiti lill-Aġenzija skond il-kapitolu 4 tat-Titolu III, biex jagħti opinjoni dwar is-sustanza veġetali fejn xieraq.

Finalment, il-Kumitat dwar Prodotti Mediċinali Veġetali għandu jwettaq kull kompitu ieħor konferit fuqu bil-liġi tal-Komunità.

Il-koordinazzjoni adatta mal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Umani għandha tiġi assigurata permezz ta' proċedura li għandha tiġi stabbilita mid-Direttur Esekuttiv ta' l-Aġenzija skond l-Artikolu 57(2) tar-Regolament (KEE) Nru 2309/93.

2. Kull Stat Membru għandu jaħtar, għal terminu ta' tliet snin li jista jiġġedded, membru wieħed u alternat wieħed għall-Kumitat dwar Prodotti Mediċinali Veġetali.

L-alternati għandhom jirrappresentaw u jivvotaw għall-membri fl-assenza tagħhom. Il-membri u l-alternati għandhom jintgħażlu għar-rwol u l-esperjenza tagħhom fil-valutazzjoni ta' prodotti mediċinali veġetali u għandhom jirrappresentaw lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali.

L-imsemmi Kumitat jista' jikkoptja sa massimu ta' ħames membri addizzjonali magħżula fuq il-bażi tal-kompetenza speċifika xjentifika tagħhom. Dawn il-membri għandhom jinħatru għal terminu ta' tliet snin, li jista' jiġġedded, u ma għandux ikollhom alternati.

Bil-ħsieb ta' l-ikkoptjar ta' dawk il-membri, l-imsemmi Kumitat jista' jidentifika il-kompetenza xjentifika komplementari speċifika tal-membru/i addizzjonali. Il-membri kkooptjati għandhom jintgħażlu minn fost esperti nominati mill-Istati Membri jew mill-Aġenzija.

Il-membri ta' l-imsemmi Kumitat jistgħu jkunu akkumpanjati minn esperti f'oqsma speċifiċi xjentifiċi jew tekniċi.

3. Il-Kumitat dwar il-Prodotti Mediċinali Veġetali għandu jistabbilixxi monografi veġetali tal-Komunità għall-prodotti mediċinali veġetali fir-rigward ta' l-applikazzjoni ta' l-Artikolu 10(1)(a)(ii) kif ukoll prodotti mediċinali tradizzjonali veġetali. Il-Kumitat għandu jwettaq aktar responsabbiltajiet konferiti fuqu bid-disposizzjonijiet ta' dan il-kapitolu u liġi oħra tal-Komunità.

Fejn monografi veġetali tal-Komunità skond it-tifsira ta' dan il-paragrafu jkunu ġew stabbiliti, għandu jittieħed kont tagħhom mill-Istati Membri meta jeżaminaw applikazzjoni. Fejn ebda monografu veġetali tal-Komu-

▼M3

nità bħal dan ma jkun għadu ġie stabbilit, tista' ssir referenza għal monografi oħra xierqa, pubblikazzjonijiet jew informazzjoni.

Fejn monografi ġodda veġetali tal-Komunità jiġu stabbiliti, id-detentur tar-reġistrazzjoni għandu jikkonsidra jekk ikunx meħtieġ li hekk jimmodifika l-inkartament tar-reġistrazzjoni. Id-detentur tar-reġistrazzjoni għandu jinnotifika kull modifikazzjoni bħal din lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru konċernat.

Il-monografi veġetali għandhom jiġu ppublikati.

4. Id-disposizzjonijiet ġenerali tar-Regolament (KEE) Nru 2309/93 li jirrelata mal-Kumitat dwar Prodotti Mediċinali Umani għandhom jgħoddu b'analoġija għall-Kumitat dwar Prodotti Mediċinali Veġetali.

Artikolu 16i

Qabel it-30 ta' April 2007, il-Kummissjoni għandha tissottometti rapport lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill dwar l-applikazzjoni tad-dispożizzjonijiet ta' dan il-Kapitolu.

Ir-rapport għandu jinkludi stima dwar il-possibbiltà ta' l-estensjoni tar-reġistrazzjoni ta' użu tradizzjonali għal kategoriji oħra ta' prodotti mediċinali.

▼B

KAPITOLU 3

Proċeduri relevanti għall-awtorizzazzjoni ta' bejgħ

▼M4

Artikolu 17

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jassiguraw li l-proċedura ta' l-għoti ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għal prodotti mediċinali titlesta f'massimu ta' 210 jum wara s-sottomissjoni ta' applikazzjoni valida.

L-applikazzjonijiet ta' l-awtorizzazzjonijiet għall-*marketing* f'żewġ Stati Membri jew aktar fir-rigward ta' l-istess prodott mediċinali għandhom jintbagħtu skond l-Artikoli 27 sa 39.

2. Fejn Stat Membru jinnota li applikazzjoni oħra ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għall-istess prodott mediċinali tkun qed tiġi eżaminata fi Stat membru ieħor, l-Istat Membru konċernat għandu jirrifjuta milli jistma l-applikazzjoni u għandu jinforma lill-applikant li l-Artikoli 27 sa 39 jgħoddu.

Artikolu 18

Fejn Stat Membru jiġi informat skond l-Artikolu 8(3)(1) li Stat Membru ieħor ikun awtorizza prodott mediċinali li huwa s-suġġett ta' applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* fl-Istat Membru konċernat, huwa għandu jirrifjuta l-applikazzjoni sakemm ma tkunx ġiet sottomessa b'konformità ma' l-Artikoli 27 sa 39.

▼B

Artikolu 19

Biex teżamina l-applikazzjoni sottomessa skond ►M4 l-Artikoli 8, 10, 10a, 10b u 10ċ ◄, l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat:

1. għandha tivverifika jekk id-dettalji mibgħuta b'appoġġ għall-applikazzjoni humiex skond ►M4 l-Artikoli 8, 10, 10a, 10b u 10ċ ◄ imsemmija u teżamina jekk il-kondizzjonijiet għall-ħruġ ta' awtoriz-

▼B

zazzjoni biex jitqiegħed prodott mediċinali fis-suq (awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq) humiex imħarsa;

2. tista' tibgħat il-prodott mediċinali, il-materjali tal-bidu tiegħu, u jekk ikun hemm bżonn, il-prodotti intermedjarji tiegħu jew xi materjali kostitwenti oħra, għall-ittestjar minn ►M4 Laboratorju Uffiċjali tal-Kontroll ta' Mediċini jew laboratorju li Stat Membru jkun innomina għal dak il-għan ◄ biex ikun żgurat li l-metodi ta' kontroll użati mill-manifattur u deskritti fid-dokumenti ma' l-applikazzjoni skond l-Artikolu 8(3)(h), huma sodisfaċenti;

3. tista', meta approprjat, titlob lill-applikant biex jissupplimenta d-dettalji li hemm ma' l-applikazzjoni dwar l-oġġetti elenkati ►M4 fl-Artikoli 8(3), 10, 10a, 10b u 10ċ ◄. Meta l-awtorità kompetenti tuża din il-possibiltà, il-limiti ta' żmien stabbiliti fl-Artikolu 17 għandhom ikunu sospiżi sakemm l-informazzjoni supplimentari mitluba tingħata. Bl-istess mod, dawn il-limiti ta' żmien għandhom ikunu sospiżi għaż-żmien mogħti lill-applikant, meta approprjat, biex jagħti spjegazzjoni bil-fomm jew bil-miktub.

Artikolu 20

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

(a) l-awtoritajiet kompetenti jaċċertaw li l-manifatturi u l-importaturi ta' prodotti mediċinali minn pajjiżi terzi jkunu kapaċi jwettqu l-manifattura skond id-dettalji mogħtija skond l-Artikolu 8(3)(d), u/jew li jagħmlu eżamijiet ta' kontroll skond il-metodi deskritti fid-dettaljii li hemm ma' l-applikazzjoni skond l-Artikolu 8(3)(h);

(b) l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jawtorizzaw lill-manifatturi u lill-importaturi ta' prodotti mediċinali minn pajjiżi terzi, ►M4 f'każijiet ġustifikabbli ◄, li jkollhom ċerti stadji ta' manifattura u/jew ċerti eżamijiet ta' kontroll imsemmija f'(a) magħmula minn partijiet terzi; f'dawn il-każijiet, verifiki mill-awtoritajiet kompetenti għandhom isiru wkoll fl-istabbiliment ikkonċernat.

Artikolu 21

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

2. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jieħdu l-miżuri kollha neċessarji biex jiżguraw li l-informazzjoni mogħtija fis-sommarju tkun taqbel ma' dik aċċettata meta l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tkun ħarġet jew sussegwement.

▼M4

3. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jagħmlu pubblikament disponibbli mingħajr dewmien l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* flimkien mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għal kull prodott mediċinali li huma jkunu awtorizzaw.

4. L-awtoritajiet kompetenti għandhom ifasslu rapport ta' stima u kummenti dwar il-*file* fir-rigward tar-riżultati tat-testijiet farmaċewtiċi u pre-kliniċi u l-provi kliniċi tal-prodott mediċinali konċernat. Ir-rapport ta' stima għandu jiġi aġġornat kull meta informazzjoni ġdida ssir disponibbli li tkun ta' importanza għall-valutazzjoni tal-kwalità, sigurezza jew effiċjenza tal-prodott mediċinali konċernat.

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jagħmlu pubblikament aċċessibbli mingħajr dewmien ir-rapport ta' stima, flimkien mar-raġunijiet ta' l-opinjoni tagħhom, wara li jħassru kull informazzjoni ta' natura kummerċjal-

▼M4

ment kunfidenzali. Il-ġustifikazzjoni għandha tiġi provduta separatament għal kull indikazzjoni li għaliha ssir applikazzjoni.

Artikolu 22

F'ċirkostanzi eċċezzjonali u wara konsultazzjonijiet ma' l-applikant, l-applikazzjoni tista' tingħata suġġetta għall-ħtieġa li l-applikant iħares ċerti kondizzjonijiet, b'mod partikolari li jikkonċernaw is-sigurezza tal-prodott mediċinali, in-notifikazzjoni lill-awtoritajiet kompetenti ta' kulma jirrelata ma'l-użu tiegħu, u l-azzjoni li għandha tittieħed. Din l-awtorizzazzjoni tista' tingħata biss għal raġunijiet oġġettivi, u verifikabbli u għandha tkun ibbażata fuq waħda mir-raġunijiet stipulati fl-Anness I. Il-kontinwazzjoni ta' l-awtorizzazzjoni għandha tkun marbuta ma' l-istima annwali mill-ġdid ta' dawn il-kondizzjonijiet. Il-lista ta' dawn il-kondizzjonijiet għandha ssir pubblikament aċċessibbli mingħajr dewmien, flimkien maż- żminijiet perentorji u d-dati ta' meta għandhom ikunu sodisfatti.

▼B

Artikolu 23

Wara li tkun inħarġet awtorizzazzjoni, dak li ingħata l-awtorizzazzjoni irid, fejn għandhom x'jaqsmu l-metodi ta' manifattura u kontroll previsti fl-Artikolu 8(3)(d) u (h), jieħu in konsiderazzjoni l-progress xjentifiku u tekniku u jintroduċi kull tibdil li jista' jkun hemm bżonn biex il-prodott mediċinali jkun manifatturat u ċċekkjat permezz ta' metodi xjentifiċi ġeneralment aċċettati.

Dawn it-tibdiliet għandhom ikunu suġġetti għall-approvazzjoni ta' l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat.

▼M4

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għandu jforni minnufih lill-awtorità kompetenti kull informazzjoni ġdida li tista' tinvolvi l-emenda tad-dettalji jew dokumenti msemmija fl-Artikoli 8(3), 10, 10a, 10b u 11, jew 32(5), jew l-Anness I.

B'mod partikolari, huwa għandu minnufih jinforma lill-awtorità kompetenti b'kull projbizzjoni jew restrizzjoni imposta mill-awtoritajiet kompetenti ta' xi pajjiż li fih il-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem ikun *marketed* u b'kull informazzjoni oħra ġdida li tista' tinfluwenza l-valutazzjoni tal-benefiċji u r-riskji tal-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem konċernat.

Sabiex dak il-bilanċ ta' riskju-benefiċċju jkun jista' jiġi stmat il-ħin kollu, l-awtorità kompetenti tista' f'kull żmien isaqsi lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* biex jibgħat *data* li tagħti prova li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju jibqa' favorevoli.

Artikolu 23a

Wara li tkun ingħatat awtorizzazzjoni għall-*marketing*, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għandu jinforma lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li jawtorizza bid-data tal-*marketing* attwali tal-prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem f'dak l-Istat Membru, waqt li jittieħed kont tal-presentazzjonijiet varji awtorizzati.

Id-detentur għandu wkoll jinnotifika lill-awtorità kompetenti jekk il-prodott jieqaf milli jitqiegħed fis-suq ta' l-Istat Membru, jew temporanjament jew b'mod permanenti. Dik in-notifikazzjoni għandha, ħlief f'ċirkostanzi eċċezzjonali, issir mhux anqas minn xahrejn qabel l-interruzzjoni tat-tqegħid fis-suq tal-prodott.

Fuq it-talba mill-awtorità kompetenti, partikolarment fil-kuntest ta' farmako-viġilanza, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketimg* għandu jipprovdi lill-awtorità kompetenti bl-informazzjoni kollha li

▼M4

tirrelata mal-volum tal-bejgħ tal-prodott mediċinali, u kull informazzjoni fil-pussess tiegħu li tirrelata mal-volum tar-riċetti.

▼M8

Artikolu 23b

1. Il-Kummissjoni għandha tadotta arranġamenti xierqa għall-eżami tal-varjazzjonijiet għat-termini ta' awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mogħtija taħt din id-Direttiva.

2. Il-Kummissjoni għandha tadotta l-arranġamenti msemmija fil-paragrafu 1 fil-forma ta' regolament ta' implimentazzjoni. Dik il-miżura, maħsuba biex temenda elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva billi tissupplimentaha, għandha tiġi adottata skont il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

3. Meta tadotta l-arranġamenti msemmija fil-paragrafu 1, il-Kummissjoni għandha tagħmel li tista' biex tagħmilha possibbli li tiġi ppreżentata applikazzjoni waħda għal bidla waħda jew iżjed li jkunu identiċi magħmulin lit-termini ta' għadd ta' awtorizzazzjonijiet għal tqegħid fis-suq.

4. Stat Membru jista' jkompli japplika d-dispożizzjonijiet nazzjonali dwar il-varjazzjonijiet nazzjonali applikabbli fiż-żmien tad-dħul fis-seħħ tar-Regolament ta' implimentazzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mogħti qabel l-1 ta' Jannar 1998 għal prodotti mediċinali awtorizzati biss f'dak l-Istat Membru. Meta prodott mediċinali suġġett għal dispożizzjonijiet nazzjonali konformement ma' dan l-Artikolu sussegwentement jingħata awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq fi Stat Membru ieħor, ir-regolament ta' implimentazzjoni għandu japplika għal dak il-prodott mediċinali minn dik id-data.

5. Meta Stat Membru jiddeċiedi li jkompli japplika d-dispożizzjonijiet nazzjonali taħt il-paragrafu 4, huwa għandu jinforma b'dan lill-Kummissjoni. Jekk ma jkunx intbagħat avviż sal-20 ta' Jannar 2011, għandu japplika r-regolament ta' implimentazzjoni.

▼M4

Artikolu 24

1. Mingħajr preġudizzju għall-paragrafi 4 u 5, awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandha tkun valida għal ħames snin.

2. L-awtorizzazzjoni għall-*marketing* tista' tiġġedded wara ħames snin fuq il-bażi tar-ri-valutazzjonital-bilanċ riskju-benefiċċju ta' l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li jawtorizza.

Għal dan il-għan, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jipprovdi lill-awtorità kompetenti b'versjoni konsolidata ta' *file* fir-rigward tal-kwalità, sigurezza u effiċjenza, inklużi l-varjazzjonijiet kollha introdotti minn mindu kienet ingħata l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*, ta' l-anqas sitt xhur qabel ma l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* tieqaf milli tkun valida skond il-paragrafu 1.

3. Ġaladarba tiġġedded, l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandha tkun valida għal perjodu limitat, sakemm l-awtorità kompetenti ma tiddeċidix, għal raġunijiet ġustifikati li għandhom x'jaqsmu mal-farmako-viġilanza, li tipproċedi b'tiġdid wieħed ta' ħames snin skond il-paragrafu 2.

4. Kull awtorizzazzjoni li fi żmien tlett snin mill-għoti tagħha ma tiġix segwita bit-tqegħid attwali fis-suq tal-prodott awtorizzat fl-Istat Membru li jawtorizza għandha tieqaf milli tibqa valida.

5. Fejn prodott awtorizzat li jkun qabel tqiegħed fis-suq fl-Istat Membru li jawtorizza ma jkunx għadu attwalment prezenti fis-suq għal perjodu ta' tlett snin konsekuttivi, l-awtorizzazzjoni għal dak il-prodott għandha tieqaf milli tibqa valida.

▼M4

6. L-awtorità kompetenti tista, f'każijiet eċċezzjonali u għal raġunijiet ta' saħħa pubblika tagħti eżenzjonijiet mill-paragrafi 4 u 5. Dawk l-eżenzjonijiet għandhom ikunu debitament ġustifikati.

▼B

Artikolu 25

Awtorizzazzjoni m'għandhiex taffettwa r-responsabiltà ċivili u kriminali tal-manifattur u, fejn japplika, ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

▼M4

Artikolu 26

1. L-awtorizzazzjonijiet għall-*marketing* għandhom ikunu rifjutati jekk, wara verifikazzjoni tad-dettalji u d-dokumenti elenkati fl-Artikoli 8, 10, 10a, 10b u 10c, ikun ċar illi:

(a) il-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ma jitqiesx li jkun favorevoli; jew

(b) l-effiċjenza terapewtika tiegħu tkun insuffiċjentement sostanzjata mill-applikant; jew

(ċ) il-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tiegħu mhix kif dikjarata.

2. L-awtorizzazzjoni għandha bl-istess mod tiġi rifjutata jekk xi dettalji jew dokumenti sottomessi b'sostenn ta' l-applikazzjoni ma jkunux jikkonformaw ma' l-Artikoli 8, 10, 10a, 10b u 10c.

3. L-applikant jew id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandhom ikunu responsabbli għall-preċizjoni tad-dokumenti u d-*data* sottomessi.

KAPITOLU 4

Proċedura ta' rikonoxximent reċiproku u proċedura ta' deċentralizzazzjoni

Artikolu 27

1. Għandu jitwaqqaf grupp ta' kordinazzjoni għall-eżami ta' kull kwistjoni li għandha x'taqsam ma' awtorizzazzjoni għall-*marketing* ta' prodott mediċinali f'żewġ Stati Membri jew aktar skond il-proċeduri stabbiliti f'dan il-Kapitolu. L-Aġenzija għandha tipprovdi s-segretarjat ta' dan il-grupp ta' kordinazzjoni.

2. Il-grupp ta' kordinazzjoni għandu jkun kompost minn rappreżentant wieħed kull Stat Membru maħtur għal perjodu li jiġġedded ta' tlett snin. Il-membri tal-grupp ta' kordinazzjoni jistgħu jirranġaw li jkunu akkumpanjati minn esperti.

3. Il-grupp ta' kordinazzjoni għandu jfassal ir-Regoli ta' Proċedura tiegħu stess, li għandhom jidħlu fis-seħħ wara opinjoni favorevoli tkun ingħatat mill-Kummissjoni. Dawn ir-Regoli ta' Proċedura għandhom isiru pubbliċi.

Artikolu 28

1. Bil-ħsieb ta' l-għoti ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għal prodott mediċinali f'aktar minn Stat Membru wieħed, applikant għandu jissottometti applikazzjoni bażata fuq inkartament identiku f'dawn l-Istati Membri. L-inkartament għandu jkun fih l-informazzjoni u d-dokumenti msemmija fl-Artikoli 8, 10, 10a, 10b, 10ċ u 11. Id-dokumenti għandhom jinkludu lista ta' l-Istati Membri konċernati bl-applikazzjoni.

▼M4

L-applikant għandu jitlob lil Stat Membru wieħed biex jaġixxi bħala "Stat Membru ta' referenza" u biex iħejji rapport ta' stima dwar il-prodott mediċinali skond il-paragrafi 2 jew 3.

2. Fejn il-prodott mediċinali jkun diġà rċieva awtorizzazzjoni għall-*marketing* fiż-żmien ta' l-applikazzjoni, l-Istati Membri konċernati għandhom jirrikonoxxu l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* mogħtija mill-Istat Membru ta' referenza. Għal dan il-għan, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jitlob lill-Istat Membru ta' referenza jew biex iħejji rapport ta' stima dwar il-prodott mediċinali jew, jekk meħtieġ, li jaġġorna xi rapport ta' stima eżistenti. L-Istat Membru ta' referenza għandu jħejji jew jaġġorna ir-rapport ta' stima fi żmien 90 jum minn meta jirċievi applikazzjoni valida. Ir-rapport ta' stima flimkien mas-sommoarju approvat tal-karatteristiċi tal-prodott, l-ittikkettjar u l-fuljett tal-pakkett għandhom jintbagħtu lill-Istat Membru konċernat u lill-applikant.

3. Fil-każi fejn il-prodott mediċinali ma jkunx irċieva awtorizzazzjoni għall-*marketing* fiż-żmien ta' l-applikazzjoni, l-applikant għandu jitlob lill-Istat Membru ta' referenza biex iħejji abbozz tar-rapport ta' stima, abbozz tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u abbozz tat-tikkettjar u tal-fuljett tal-pakkett. L-Istat Membru ta' referenza għandu jħejji dawn l-abbozzi tad-dokumenti fi żmien 120 jum minn mindu jirċievi applikazzjoni valida u għandu jibgħathom lill-Istati Membri konċernati u lill-applikant.

4. Fi żmien 90 jum minn mindu jirċievu d-dokumenti msemmija fil-paragrafi 2 u 3, l-Istati Membri konċernati għandhom japprovaw ir-rapport ta' stima, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tat-tikkettjar u tal-fuljett tal-pakkett u għandhom hekk jinformaw lill-Istat Membru ta' referenza. L-Istat Membru ta' referenza għandu jirrekordja l-qbil tal-partijiet kollha, jagħlaq il-proċedura u hekk jinforma lill-applikant.

5. Kull Stat Membru li fih tkun intbagħtet applikazzjoni skond il-paragrafu 1 għandu jadotta deċiżjoni b'konformità mar-rapport approvat ta' stima, mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tat-tikkettjar u tal-fuljett tal-pakkett l kif approvat, fi żmien 30 jum wara l-konferma tal-ftehim.

Artikolu 29

1. Jekk, fi żmien il-perjodu stipulat fl-Artikolu 28(4), Stat Membru ma jkunx jista' japprova rapport ta; stima, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettjar u tal-fuljett tal-pakkett fuq il-bażi ta' riskju potenzali serju għas-saħħa pubblika, huwa għandu jagħti esposizzjoni dettaljata tar-raġunijiet għall-pożizzjoni tiegħu lill-Istat Membru ta' referenza, lill-Istati Membri l-oħra konċernati u lill-applikant. Il-punti tannuqqas ta' qbil għandhom minnufih jiġu riferiti lill-grupp ta' kordinazzjoni.

2. Il-linji gwida li għandhom jiġu adottati mill-Kummissjoni għandhom jiddefinixxu riskju potenzali serju għas-saħħa pubblika.

3. Fi ħdan il-grupp ta' kordinazzjoni, l-Istati Membri kollha msemmija fil-paragrafu 1 għandhom jagħmlu minn kollox biex jintlaħaq ftehim dwar l-azzjoni li għandha tittieħed. Huma għandhom jippermettu lill-applikant l-opportunità li jgħarraf il-fehma tiegħu oralment jew bil-miktub. Jekk, fi żmien 60 jum mill-komunikazzjoni tal-punti ta' nuqqas ta' qbil, l-Istati Membri jilħqu ftehim, l-Istat Membru ta' referenza għandu jirrekordja l-ftehim, jagħlaq il-proċedura u b'hekk jinforma lill-applikant. L-Artikolu 28(5) għandu jgħodd.

4. Jekk l-Istati Membri jonqsu li jilħqu ftehim fi żmien il-perjodu ta' 60 jum stipulat fil-paragrafu 3, l-Aġenzija għandha tkun infurmata minnufih, bil-ħsieb ta' l-applikazzjoni tal-proċedura taħt l-Artikoli 32, 33 u 34. L-Aġenzija għandha tiġi provduta b'dikjarazzjoni dettaljata tal-kwistjonijiet li dwarhom l-Istati Membri jkunu naqsu li jilħqu ftehim u

▼M4

r-raġunijiet għal dak in-nuqqas ta' qbil. Għandha tintbagħat kopja lill-applikant.

5. Malli l-applikant jiġi informat li l-kwistjoni tkun ġiet riferuta lill-Aġenzija, huwa għandu minnufih jibgħat lill-Aġenzija kopja ta' l-informazzjoni u d-dokumenti msemmija fl-ewwel sub-paragrafu ta' l-Artikolu 28(1).

6. Fiċ-ċirkostanzi msemmija fil-paragrafu 4, l-Istati Membri li jkunu approvaw ir-rapport ta' stima, l-abbozz tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tat-tikkettjar u tal-fuljett tal-pakkett ta' l-Istat Membru ta' referenza jistgħu, fuq it-talba ta' l-applikant, jawtorizzaw il-prodott mediċinali mingħajr ma jistennew l-eżitu tal-proċedura stipulata fl-Artikolu 32. F'dak il-każ, l-awtorizzazzjoni mogħtija għandha tkun mingħajr preġudizzju għall-eżitu ta' dik il-proċedura.

Artikolu 30

1. Jekk żewġ applikazzjonijiet jew aktar sottomessi skond l-Artikoli 8, 10, 10a, 10b, 10ċ u 11 ikunu saru għal applikazzjoni għall–*marketing* għal prodott mediċinali partikolari, u jekk l-Istati Membri jkunu adottaw deċiżjonijiet diverġenti dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali jew is-sospensjoni jew ir-revoka tiegħu, Stat Membru, il-Kummissjoni jew l-applikant jew id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* jistgħu jirreferu l-kwistjoni lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem, hawnhekk iżjed 'l quddiem imsejjaħ "il-Kumitat", għall-applikazzjoni tal-proċedura stipulata fl-Artikoli 32, 33 u 34.

2. Sabiex tiġi promossa l-armonizzazzjoni ta' l-awtorizzazzjonijiet għall-prodotti mediċinali awtorizzati fil-Komunità, l-Istati Membri għandhom, kull sena, jibgħatu lill-grupp ta' kordinazzjoni lista ta' prodotti mediċinali li għaliha għandu jitfassal sommarju armonizzat tal-karatteristiċi tal-prodott.

Il-grupp ta' kordinazzjoni għandu jistipula lista waqt li jieħu kont tal-proposti mill-Istati Membri kollha u għandu jibgħat din il-lista lill-Kummissjoni.

Il-Kummissjoni jew Stat Membru, bi qbil ma' l-Aġenzija u waqt li jittieħed kont ta' l-ideat tal-partijiet interessati, jista' jirreferi dawn il-prodotti lill-Kumitat skond il-paragrafu 1.

Artikolu 31

1. L-Istati Membri jew il-Kummissjoni jew l-applikant jew id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandhom, fil-każijiet speċifiċi fejn l-interessi tal-Komunità huma involuti, jirreferu l-kwistjoni lill-Kumitat għall-applikazzjoni tal-proċedura stabbilita fl-Artikoli 32, 33 u 34 qabel ma tittieħed xi deċiżjoni fuq talba għall-awtorizzazzjoni għall-*marketing* jew dwar is-sospensjoni jew revoka ta' awtorizzazzjoni, jew dwar xi varjazzjoni oħra tat-termini ta' awtorizzazzjoni li tidher meħtieġa, b'mod partikolari biex jittieħed kont ta' l-informazzjoni miġbura skond it-Titolu IX.

L-Istat Membru konċernat jew il-Kummissjoni għandu jidentifika b'mod ċar il-kwistjoni li hija riferita lill-Kumitat għall-konsiderazzjoni u għandu jinforma lill-applikant jew lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*.

L-Istati Membri u l-applikant jew id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandhom ifornu lill-Kumitat b'kull informazzjoni li għandha x'taqsam mal-materja in-kwistjoni.

2. Fejn ir-referiment lill-Kumitat iun jikkonċerna firxa ta' prodotti mediċinali jew klassi terapewtika, l-Aġenzija tista' tillimita l-proċedura għal ċerti partijiet speċifiċi ta' l-awtorizzazzjoni.

▼M4

F'dak il-każ, l-Artikolu 35 għandu jgħodd għal dawk il-prodotti mediċinali biss jekk kienu koperti bil-proċedura ta' awtorizzazzjoni imsemmija f'dan il-Kapitolu.

Artikolu 32

1. Fejn issir referenza għall-proċedura stipulata f'dan l-Artikolu, il-Kumitat għandu jikkunsidra l-kwistjoni konċernata u għandu jagħti opinjoni raġunata fi żmien 60 jum mid-data li fiha l-kwistjoni kienet riferuta lilu.

Iżda, f'każi sottomessi lill-Kumitat skond l-Artikoli 30 u 31, dan il-perjodu jista' jiġi mtawwal mill-Kumitat għal perjodu ieħor sa 90 jum, waqt li jittieħed kont ta' l-opinjonijiet ta' l-applikanti jew tad-detenturi konċernati ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*.

F'emerġenza, u fuq proposta mill-President tiegħu, il-Kumitat jista' jaqbel ma' limitu iqsar ta' żmien.

2. Sabiex ikun jista' jikkunsidra l-kwistjoni, l-Kumitat għandu jaħtar wieħed mill-membri tiegħu bħala relatur. Il-Kumitat jista' wkoll jaħtar esperti individwali biex jagħtuh pariri dwar kwistjonijiet speċifiċi. Meta jaħtar l-esperti, il-Kumitat għandu jiddefinixxi l-kompiti tagħhom u jispeċifika l-limitu ta' żmien għat-tlestija ta' dawn il-kompiti.

3. Qabel ma jagħti l-opinjoni tiegħu, il-Kumitat għandu jipprovdi lill-applikant jew lid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* bl-opportunità li jipprezenta spjegazzjonijiet bil-miktub jew verbali f'limitu ta' żmien li huwa għandu jispeċifika.

L-opinjoni tal-Kumitat għandha tkun akkumpanjata b'abbozz ta' sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għall-prodott u abbozz tat-test tat-tikkettjar u tal-fuljett tal-pakkett.

Fejn meħtieġ, il-Kumitat jista' jitlob lil kull persuna oħra biex tipprovdi informazzjoni li għandha x'taqsam mal-kwistjoni quddiemu.

Il-Kumitat jista' jissospendi l-limiti ta' żmien imsemmija fil-paragrafu 1 sabiex jippermetti lill-applikant jew lid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* biex jipprepara spjegazzjonijiet.

4. L-Aġenzija għandha minnufih tinforma lill-applikant jew lid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* fejn l-opinjoni tal-Kumitat tkun li:

(a) l-applikazzjoni ma tissodisfax il-kriterji għall-awtorizzazzjoni; jew

(b) is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott proposti mill-applikant jew mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* skond l-Artikolu 11 għandu jiġi emendat; jew

(ċ) l-awtorizzazzjoni għandha tingħata suġġetta għal ċerti kondizzjonijiet, minħabba kondizzjonijiet meqjusa essenzjali għall-użu fiż-żgur u effettiv tal-prodott mediċinali inkluża farmako-viġilanza; jew

(d) awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandha tiġi sospiża, varjata jew revokata.

Fi żmien 15-il jum minn meta jirċievi l-opinjoni, l-applikant jew id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* jista' jinnotifika lill-Agenzija bil-miktub bl-intenzjoni tiegħu li jitlob għal eżami mill-ġdid ta' l-opinjoni. F'dak il-każ, huwa għandu jibgħat lill-Aġenzija raġunijiet dettaljati għat-talba fi żmien 60 jum wara li jirċievi l-opinjoni.

Fi żmien 60 jum minn meta jirċievi r-raġunijiet għat-talba, il-Kumitat għandu jeżamina mill-ġdid l-opinjoni tiegħu skond ir-raba' sub-paragrafu ta' l-Artikolu 62(1) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004. Ir-raġunjiet għall-konklużjoni milħuqa għandhom jiġu annessi mar-rapport ta' stima msemmi fil-paragrafu 5 ta' dan l-Artikolu.

▼M4

5. Fi żmien 15-il jum wara l-adozzjoni tagħha, l-Aġenzija għandha tibgħat l-opinjoni finali tal-Kumitat lill-Istati Membri, lill-Kummissjoni u lill-applikant jew lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*, flimkien ma' rapport li jiddeskrivi l-istima tal-prodott mediċinali u tiddikjara r-raġunijiet għal konklużjonijiet tagħha.

Fil-każ ta' opinjoni favur l-għoti jew iż-żamma ta' awtorizzazzjoni biex jitqiegħed il-prodott mediċinali konċernat fis-suq, id-dokumenti li ġejjin għandhom jiġu annessi ma' l-opinjoni.

(a) abbozz tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, kif imsemmi fl-Artikolu 11;

(b) kull kondizzjoni li taffettwa l-awtorizzazzjoni skond it-tifsira tal-paragrafu 4(ċ);

(ċ) dettalji dwar xi kondizzjonijiet jew restrizzjonijiet rakkomandati fir-rigward tas-sigurezza u l-użu effettiv tal-prodott mediċinali;

(d) it-test propost ta' l-ittikkettjar u l-fuljett.

▼B

Artikolu 33

Fi żmien ►M4 15-il jum ◄ mir-riċeviment ta' l-opinjoni, il-Kummissjoni għandha tipprepara abbozz ta' deċiżjoni li għandha tittieħed dwar l-applikazzjoni, waqt li tieħu in konsiderazzjoni l-liġi tal-Komunità.

Fil-każ ta' abbozz ta' deċiżjoni li taħseb għall- għoti ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, id-dokumenti msemmijin ►M4 fl-Artikolu 32(5), it-tieni sub-paragrafu ◄ għandhom ikunu mehmuża.

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

L-abbozz tad-deċiżjoni għandu jkun mgħoddi lill-Istati Membri u lill-applikant ►M4 jew id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* ◄.

▼M4

Artikolu 34

1. Il-Kummissjoni għandha tieħu deċiżjoni finali skondi, u fi żmien 15-il jum wara t-tmiem ta', l-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(3).

2. Ir-regoli ta' proċedura tal-Kumitat Permanenti stabbilit bl-Artikolu 121(1) għandhom jiġu aġġustati biex jittieħed kont tal-kompiti li huwa responsabbli għalihom taħt dan il-Kapitolu.

Dawn l-aġġustamenti għandhom jinvolvu d-disposizzjonijiet li ġejjin:

(a) ħlief fil-każi msemmija fit-tielet paragrafu ta' l-Artikolu 33, l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti għandha tingħata bil-miktub;

(b) l-Istati Membri għandu jkollhom 22 jum biex jibgħatu l-osservazzjonijiet tagħhom bil-miktub dwar l-abbozz tad-deċiżjoni tal-Kummissjoni. Iżda, jekk ikollha tittieħed deċiżjoni urġenti, jista' jiġi fissat limitu ta' żmien iqsar mill-President skond il-grad ta' urġenza involuta. Il-limitu ta' żmien ma għandux, ħlief f'ċirkostanzi eċċezzjonali, jkun iqsar minn ħamest ijiem;

(ċ) L-Istati Membri għandu jkollhom l-għażla li jissottomettu talba bil-miktub biex l-abbozz tad-Deċiżjoni jiġi diskuss f'laqgħa plenarja tal-Kumitat Permanenti.

Fejn, fl-opinjoni tal-Kummissjoni, l-osservazzjonijiet bil-miktub ta' Stat Membru jqajmu kwistjonijiet ġodda importanti ta' natura xjentifika jew teknika li ma jkunux ġew indirizzati fl-opinjoni mogħtija mill-Aġenzija, il-President għandu jissospendi l-proċedura u jirreferi l-applikazzjoni lura lill-Aġenzija għal aktar konsiderazzjoni.

▼M4

Id-disposizzjonijiet meħtieġa għall-implimentazzjoni ta' dan il-paragrafu għandhom jiġu adottati mill-Kummissjoni skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2).

3. Id-deċiżjoni kif imsemmija fil-paragrafu 1 għandha tiġi indirizzata lill-Istati Membri kollha u rappurtata għall-iskop ta' informazzjoni lid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* jew applikant. L-Istati Membri konċernati u l-Istat Membru ta' referenza għandhom jew jagħtu jew jirrevokaw l-awtorizzazzjoni ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* jew ivarjaw it-termini tagħha skond kif meħtieġ biex jikkonformaw mad-deċiżjoni fi żmien 30 jum wara n-notifikazzjoni tagħha, u għandhom jirreferu għaliha. Huma għandhom hekk jinformaw lill-Kummissjoni u lill-Aġenzija.

▼B

Artikolu 35

1. Kull applikazzjoni minn dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq biex ivarja awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li tkun ingħatat skond id-disposizzjonijiet ta' dan il-Kapitolu għandha tkun sottomessa lill-Istati Membri kollha li qabel kienu awtorizzaw il-prodott mediċinali kkonċernat.

▼M8 _____

▼M4 _____

▼M8 _____

▼B

2. Fil-każ ta' arbitraġġ sottomess lill-Kummissjoni, il-proċedura stabbilita fl-Artikoli 32, 33 u 34 għandha tgħodd b'analoġija għall-varjazzjonijiet magħmula lil awtorizzazzjonijiet għal tqegħid fis-suq.

Artikolu 36

1. Meta Stat Membru jidhirlu li l-varjazzjoni ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li tkun ġiet mogħtija skond id-disposizzjonijiet ta' dan il-Kapitolu jew li tinħtieġ is-sospensjoni jew l-irtirar tagħha għall-protezzjoni tas-saħħa pubblika, l-Istat Membru kkonċernat għandu minnufih jirreferi l-kwestjoni lill-Aġenzija għall-applikazzjoni tal-proċeduri stabbiliti fl-Artikoli 32, 33 u 34.

2. Bla ħsara għad-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 31, f'każijiet eċċezzjonali, fejn azzjoni urġenti tkun meħtieġa biex titħares is-saħħa pubblika, sakemm tintlaħaq deċiżjoni definittiva, Stat Membru jista' jissosspendi t-tqegħid fis-suq u l-użu tal-prodott mediċinali kkonċernat fit-territorju tiegħu. Għandu jinforma lill-Kummissjoni u lill-Istati Membri l-oħra mhux aktar tard mill-ġurnata tax-xogħol ta' wara birraġunijiet għall-azzjoni tiegħu.

Artikolu 37

L-Artikoli 35 u 36 għandhom japplikaw b'analoġija għal prodotti mediċinali awtorizzati mill-Istati Membri wara opinjoni tal-Kumitat mogħtija skond l-Artikolu 4 tad-Direttiva 87/22/KEE qabel l-1 ta' Jannar 1995.

Artikolu 38

1. L-Aġenzija għandha tippubblika rapport annwali dwar it-tħaddim tal-proċeduri stabbiliti f'dan il-Kapitolu u għandha tgħaddih lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill għall-informazzjoni.

▼M4

2. Ta' l-anqas darba kull għaxar snin il-Kummissjoni għandha tippublika rapport dwar l-esperjenza miksuba fuq il-bażi tal-proċeduri deskritti f'dan il-Kapitolu u għandha tipproponi kull emendi li jistgħu jkunu meħtieġa biex itejbu dawk il-proċeduri. Il-Kummissjoni għandha tissottometti dan ir-rapport lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill.

Artikolu 39

L-Artikolu 29(4), (5) u (6) u l-Artikoli 30 sa 34 ma għandhomx jgħoddu għall-prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 14.

L-Artikoli 28 sa 34 ma għandhomx jgħoddu għall-prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 16(2).

▼B

TITOLU IV

MANIFATTURA U IMPORTAZZJONI

Artikolu 40

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li l-manifattura ta' prodotti mediċinali fit-territorju tagħhom tkun suġġetta għal pussess ta' awtorizzazzjoni. Din l-awtorizzazzjoni għal manifattura għandha tkun meħtieġa minkejja li l-prodotti mediċinali manifatturati jkunu maħsuba għall-esportazzjoni.

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

Madankollu, awtorizzazzjoni bħal din m'għandhiex tkun meħtieġa għall-preparazzjoni, qsim, tibdil fl-imballaġġ jew preżentazzjoni meta dawn il-proċessi huma mwettqa biss għall-provvista bl-imnut, minn spiżjara fi spiżeriji jew minn persuni legalment awtorizzati fl-Istati Membri biex iwettqu dawn il-proċessi.

3. L-awtorizzazzjoni msemmija f'paragrafu 1 għandha tkun ukoll mitluba għall-importazzjoni minn pajjiżi terzi fi Stat Membru; dan it-Titolu u l-Artikolu 118 għandhom japplikaw korrispondentement għall-importazzjonijiet bħal dawn bl-istess mod li japplikaw għall-manifattura.

▼M4

4. L-Istati Membri għandhom jibgħatu lill-Aġenzija kopja ta' l-awtorizzazzjoni msemmija fil-paragrafu 1. L-Aġenzija għandha ddaħħal dik l-informazzjoni fuq id-*database* tal-Komunità imsemmija fl-Artikolu 116(6).

▼B

Artikolu 41

Biex jikseb l-awtorizzazzjoni għall-manifattura, l-applikant għandu jissodisfa mill-inqas il-ħtiġiet li ġejjin:

(a) jispeċifika l-prodotti mediċinali u l-forom farmaċewtiċi li għandhom ikunu manifatturati jew importati kif ukoll il-post fejn għandhom ikunu manifatturati u/jew kontrollati;

(b) ikollu għad-dispożizzjoni tiegħu, għall-manifattura jew l-importazzjoni ta' l-imsemmi hawn fuq, post adattat u suffiċjenti, apparat tekniku u faċilitajiet ta' kontroll li jikkonformaw mal-ħtiġiet legali li l-Istat Membru kkonċernat jimponi kemm dwar il-manifattura u kontroll u kemm dwar il-ħażna ta' prodotti mediċinali, skond l-Artikolu 20;

▼B

(ċ) ikollu għad-dispożizzjoni tiegħu is-servizzi ta' mill-anqas persuna waħda kkwalifikata fis-sens ta' l-Artikolu 48.

L-applikant għandu jagħti dettalji biex isostni dak ta' hawn fuq fl-applikazzjoni tiegħu.

Artikolu 42

1. L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru għandha toħroġ l-awtorizzazzjoni għall-manifattura biss wara li tkun assigurat ruħha dwar l-eżattezza tad-dettalji moghtija skond l-Artikolu 41, permezz ta' inkjesta mwettqa mill-aġenti tagħha.

2. Biex tiżgura li l-ħtiġiet msemmija fl-Artikolu 41 ikunu mħarsa, awtorizzazzjoni tista' 'tingħata bil-kondizzjoni li ċerti obbligi imposti jkunu mwettqa jew meta l-awtorizzazzjoni tinħareġ jew aktar tard.

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

Artikolu 43

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li ż-żmien meħud għall-proċedura dwar l-għoti ta' l-awtorizzazzjoni għall-manifattura ma taqbiżx id-90 jum minn dak in-nhar li fiha l-awtorità kompetenti tkun irċeviet l-applikazzjoni.

Artikolu 44

Jekk dak li għandu l-awtorizzazzjoni għall-manifattura jitlob bidla f'xi wħud mid-dettalji msemmija f'punti (a) u (b) ta' l-ewwel paragrafu ta' l-Artikolu 41, iż-żmien meħud għall-proċedura dwar it-talba m'għandux jaqbeż it-30 jum. F'każijiet eċċezzjonali, dan il-perjodu ta' żmien m'għandux jeċċedi d-90 jum.

Artikolu 45

L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru tista' titlob lill-applikant għal aktar informazzjoni dwar id-dettalji mogħtija skond l-Artikolu 41 u dwar il-persuna ikkwalifikata msemmija fl-Artikolu 48; fejn l-awtorità kompetenti kkonċernata teżerċita dan id-dritt, l-applikazzjoni tal-limiti ta' żmien imsemmija fl-Artikoli 43 u 44 għandha tkun sospiża sakemm id-*data* addizzjonali mitluba tingħata.

Artikolu 46

Dak li għandu awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu mill-inqas ikun obbligat li:

(a) ikollu għad-dispożizzjoni tiegħu is-servizzi ta' persunal li jikkonformaw mar-rekwiżiti legali li jeżistu fl-Istat Membru kkonċernat dwar kemm manifattura u kemm kontrolli;

(b) jiddisponi mill-prodotti mediċinali awtorizzati biss skond il-leġislazzjoni ta' l-Istati Membri kkonċernati;

(ċ) jagħti avviż bil-quddiem lill-awtorità kompetenti dwar kull tibdil li hu jista' jkun jixtieq jagħmel lil xi dettalji mogħtija skond l-Artikolu 41; l-awtorità kompetenti għandha, jiġri x'jiġri, tkun immedjatament informata jekk il-persuna ikkwalifikata msemmija fl-Artikolu 48 tkun mibdula b'mod mhux mistenni;

▼B

(d) iħalli l-aġenti ta' l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat aċċess għall-postijiet tiegħu ikun x'ħin ikun;

(e) jippermetti lill-persuna kkwalifikata msemmija fl-Artikolu 48 li twettaq id-dmirijiet tagħha, per eżempju billi jqiegħed għad-dispożizzjoni tagħha l-faċilitajiet kollha meħtieġa;

▼M4

(f) biex jikkonforma mal-prinċipji u l-linji gwida ta' prattika tajba ta' manifattura għal prodotti mediċinali u biex jintużaw bħala materjali tal-bidu biss sustanzi attivi, li jkunu ġew manifatturati skond il-linji gwida dettaljati dwar prattika tajba ta' manifattura għall-materjali tal-bidu.

▼M7

Dan il-punt japplika wkoll għal ċerti eċċipjenti, li l-lista u l-kondizzjonijiet speċifiċi ta' applikazzjoni tagħhom huma adottati b'Direttiva mill-Kummissjoni. Dik il-miżura, imfassla biex temenda elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva billi tissupplimentaha, għandha tkun adottata skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

▼M4

Artikolu 46a

1. Għall-finijiet ta' din id-Direttiva, manifattura ta' sustanzi attivi wżati bħala materjali tal-bidu għandha tinkludi kemm manifattura totali jew parzjali jew l-importazzjoni ta' sustanza attiva wżata bħala materjal tal-bidu kif definita fit-Taqsima I, il-punt 3.2.1.1 (b) l-Anness I, u l-proċessi varji biex jiġu diviżi, pakkjati jew prezentati qabel l-inkorporazzjoni tagħhom fi prodott mediċinali, inkluż imballaġġ mill-ġdid jew tikkettjat mill-ġdid bħal dak imwettaq minn distributur fuq materjali tal-bidu.

▼M7

2. Il-Kummissjoni tista' temenda paragrafu 1 biex tadattah għall-progressi xjentifiċi u tekniċi. Dik il-miżura, imfassla biex temenda elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva, hija adottata skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

▼B

Artikolu 47

▼M7

Il-prinċipji u l-linji gwida għall-prattika tajba tal-manifattura għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Artikolu 46(f) għandhom ikunu adottati fil-forma ta' Direttiva. Dik il-miżura, imfassla biex temenda elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva billi tissupplimentaha, għandha tkun adottata skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

▼B

Linji ta' gwida dettaljati li jaqblu ma' dawk il-prinċipji għandhom ikunu pubblikati mill-Kummissjoni u riveduti skond kif ikun hemm bżonn biex jittieħed kont ta' progress tekniku u xjentifiku.

▼M4

Il-prinċipji għall-prattika tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi wżati bħala materjali tal-bidu msemmija fil-punt (f) ta' l-Artikolu 46 għandhom jiġu adottati fil-forma ta' linji gwida dettaljati.

Il-Kummissjoni għandha wkoll tippublika linji gwida dwar il-forma u l-kontenut ta' l-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 40(1), dwar ir-rapporti msemmija fl-Artikolu 111(3) u dwar il-forma u l-kontenut taċ-ċertifikat ta' prattika tajba ta' manifattura msemmi fl-Artikolu 111(5).

▼B

Artikolu 48

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li dak li għandu l-awtorizzazzjoni tal-manifattura jkollu għad-dispożizzjoni tiegħu b'mod permanenti u kontinwu is-servizzi ta' mill-anqas persuna waħda kkwalifikata, skond il-kondizzjonijiet stabbiliti fl-Artikolu 49, u jkun responsabli b'mod partikolari li jaqdi d-dmirijiet speċifikati fl-Artikolu 51.

2. Jekk hu personalment jissodisfa l-kondizzjonijiet stabbiliti fl-Artikolu 49, dak li għandu l-awtorizzazzjoni jista' jassumi hu stess irrisponsabiltà msemmija f'paragrafu 1.

Artikolu 49

1. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-persuna kkwalifikata msemmija fl-Artikolu 48 tissodisfa l-kondizzjonijiet ►M4 ———— ◄ ta' kwalifikazzjoni msemmija f'paragrafi 2 u 3.

2. Persuna kkwalifikata għandu jkollha diploma, ċertifikat jew xhieda oħra ta' kwalifiki formali mogħtija wara li jitlesta kors ta' studju universitarju, jew kors rikonoxxut bħala ekwivalenti mill-Istat Membru kkonċernat, li jinfirex fuq perjodu ta' mill-anqas erba' snin ta' studji teoretiċi u prattiċi f'waħda mid-dixxiplini xjentifiċi li ġejjin: farmaċija, mediċina, mediċina veterinarja, kimika, kimika farmaċewtika u teknoloġija, bijoloġija.

Madankollu, l-iqsar tul tal-kors universitarju jista' jkun ta' tliet 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 sitt xhur fi spiżerija miftuħa għall-pubbliku, korroborat b'eżami ta' livell universitarju.

Meta żewġ korsijiet universitarji jew żewġ korsijiet magħrufa bħala ekwivalenti mill-Istat ikunu jeżistu flimkien fi Stat Membru u meta wieħed minn dawn jinfirex fuq erba' snin u l-ieħor fuq tliet snin, il-kors ta' tliet snin li jwassal għal diploma, ċertifikat jew evidenza oħra ta' kwalifiki formali mogħtija mat-tkomplija ta' kors universitarju jew l-ekwivalenti konoxxut tiegħu għandu jitqies li jissodisfa l-kondizzjoni dwar tul imsemmija fit-tieni subparagrafu sa fejn id-diplomi, ċertifikati jew xhieda oħra ta' kwalifiki formali mogħtija meta jitlestew iż-żewġ korsijiet huma rikonoxxuti bħala ekwivalenti mill-Istat in kwistjoni.

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

— Fiżika applikata,

— Kimika ġenerali u inorganika,

— Kimika organika,

— Kimika analitika,

— Kimika farmaċewtika, inkluża analiżi ta' prodotti mediċinali,

— Bijokimika ġenerali u applikata (medika),

— Fiżjoloġija,

— Mikrobijoloġija,

— Farmakoloġija,

— Teknoloġija farmaċewtika,

— Tossikoloġija,

— Farmakonjożi (studju tal-komposizzjoni u l-effetti tas-sustanzi attivi naturali ta' oriġini veġetali jew mill-annimali).

▼B

Studji f'dawn is-suġġetti għandhom ikunu bbilanċjata ħekk illi jippermettu lill-persuna kkonċernata li tissodisfa l-obbligi speċifikati fl-Artikolu 51.

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

3. Il-persuna kkwalifikata għandha tkun kisbet esperjenza prattika fuq medda ta' mill-anqas sentejn, f'impriża jew aktar li huma awtorizzati jimmanufatturaw prodotti mediċinali, fl-attivitajiet ta' analiżi kwalittattiva ta' prodotti mediċinali, ta' analiżi kwantitattiva ta' sustanzi attivi u tat-testjar u ċċekkjar meħtieġ biex tkun żgurata l-kwalità ta' prodotti mediċinali.

It-tul fiż-żmien ta' esperjenza prattika jista' jitnaqqas b'sena meta kors universitarju jkun ta' l-anqas ħames snin u b'sena u nofs meta l-kors ikun ta' l-anqas sitt snin.

Artikolu 50

1. Persuna li tinvolvi ruħha fl-attivitajiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 48 mill-ħin ta' l-publikazzjoni tad-Direttiva 75/319/KEE, fi Stat Membru mingħajr ma tħares id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 49 għandha tkun eliġibbli biex tkompli twettaq dawk l-attivitajiet ►M4 ġewwa l-Komunità ◄.

2. Id-detentur ta' diploma, ċertifikat jew evidenza oħra ta' kwalifikazzjonijiet 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 skond il-liġijiet ta' l-Istat jista' - jekk ikun beda l-kors tiegħu qabel il-21 ta' Mejju 1975 ikun ikkunsidrat bħala kwalifikat biex iwettaq f'dak l-Istat id-dmirijiet tal-persuna msemmija fl-Artikolu 48 sakemm qabel ikun involva ruħu fl-attivitajiet li ġejjin għall-anqas sentejn qabel il-21 ta' Mejju 1985 wara notifikazzjoni ta' din id-direttiva f'intrapriża waħda jew aktar awtorizzati biex jimmanufatturaw:

Sorveljanza tal-manifattura u/jew analiżi kwalitattiva u kwantitattiva ta' sustanzi attivi, u t-testjar u l-iċċekjar meħtieġ taħt l-awtorità diretta tal-persuna msemmija fl-Artikolu 48 biex tkun żgurata il-kwalità tal-prodotti mediċinali.

Jekk il-persuna kkonċernata tkun kisbet l-esperjenza prattika msemmija fl-ewwel subparagrafu qabel il-21 ta' Mejju 1965, sena oħra ta' esperjenza prattika skond il-kondizzjonijiet imsemmija fl-ewwel subparagrafu għandha tkun kompletata minnu immedjatament qabel ma jinvolvi ruħu f'attivitajiet bħal dawn.

Artikolu 51

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li l-persuna kkwalifikata msemmija fl-Artikolu 48 tkun, bla ħsara għar-relazzjoni tagħha ma' dak li għandu l-awtorizzazzjoni tal-manifattura, responsabbli, fil-kuntest tal-proċeduri msemmija fl-Artikolu 52, biex tiżgura li:

(a) fil-każ ta' prodotti mediċinali manifatturati fl-Istati Membri kkonċernati, li kull lott ta' prodotti mediċinali ġie manifatturat u ċċekkjat skond il-liġijiet fis-seħħ f'dak l-Istat Membru u skond il-ħtiġiet ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq;

▼M4

(b) fil-każ ta' prodotti mediċinali li jkunu ġejjin minn pajjiżi terzi, irrispettivament ta' jekk il-prodott kienx ġie manifatturat fil-Komunità, li

▼M4

kull lott ta' produzzjoni jkun għadda fi Stat membru minn analiżi sħiħa kwalitattiva, analiżi kwantitattiva ta' l-anqas tas-sustanzi attivi kollha u t-testijiet u l-verifiki l-oħra kollha meħtieġa għall-awtorizzazzjoni għall-*marketing*.

▼B

Il-lottijiet ta' prodotti mediċinali li għaddew minn dat-tip ta' kontrolli fi Stat Membru għandhom ikunu eżentati mill-kontrolli jekk jitqiegħdu fis-suq ta' Stat Membru ieħor, flimkien mar-rapporti ta' kontroll iffirmati mill-persuna kkwalifikata.

2. Fil-każ ta' prodotti mediċinali importati minn pajjiż terz, meta jkunu saru arranġamenti approprjati mill-Komunità mal-pajjiż li qed jesporta biex ikun żgurat li l-manifattur tal-prodott mediċinali japplika *standards* ta' prattika tajba tal-manifattura mill-inqas ekwivalenti għal dawk stabbiliti mill-Komunità u jkun żgurat li l-kontrolli msemmija f'punt *(b)* ta' l-ewwel subparagrafu tal-paragrafu 1 ġew imwettqa fil-pajjiż li qed jesporta, il-persuna kkwalifikata tista' tkun imserrħa mir-responsabiltà li tagħmel dawn il-kontrolli.

3. Fil-każijiet kollha u b'mod partikolari meta l-prodotti mediċinali jkunu ħarġu għal bejgħ, il-persuna kkwalifikata għandha tiċċertifika, f'reġistru jew dokument ekwivalenti maħsub għal dan l-iskop, li kull lott ta' manifattura jissodisfa d-disposizzjonijiet ta' dan l-Artikolu; ir-reġistru jew dokument ekwivalenti msemmi għandu jinżamm aġġornat waqt li jkunu għaddejjin ix-xogħolijiet u għandhom jibqgħu għad-dispożizzjoni ta' l-aġenti ta' l-awtorità kompetenti għall-perjodu speċifikat fid-disposizzjonijiet ta' l-Istat Membru kkonċernat u, f'kull eventwalità, għall-anqas ħames snin.

Artikolu 52

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-obbligi ta' persuni kkwalifikati msemmija fl-Artikolu 48 ikunu sodisfatti, jew b'miżuri amministrattivi approprjati jew billi dawn il-persuni jkunu suġġetti għal xi kodiċi ta' kondotta professjonali.

L-Istati Membri jistgħu jipprovdu għas-sospensjoni temporanja ta' persuna bħal din wara li jkunu bdew proċedimenti amministrattivi jew dixxiplinarji kontra tagħha minħabba nuqqas ta' osservanza ta' dawn l-obbligi.

Artikolu 53

Id-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu għandhom jgħoddu għal prodotti mediċinali omeopatiċi.

TITOLU V

L-ITTIKKETTJAR U L-FULJETT FIL-PAKKETT

Artikolu 54

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

▼M4

(a) l-isem tal-prodott mediċinali segwit bis-saħħa tiegħu u l-forma farmaċewtika, u, jekk xieraq, jekk huwiex maħsub għat-trabi, tfal jew adulti; fejn il-prodott ikun fih sa tlett sustanzi attivi, l-isem internazzjonali mhux proprjetarju (INN) għandu jiġi inkluż, jew, jekk wieħed ma jkunx jeżisti, l-isem komuni;

▼B

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

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

(d) lista ta' dawk l-eċċipjenti magħrufa li fihom azzjoni jew effett rikonoxxut u inklużi fil-►M4 gwida dettaljata ◄ pubblikati skond l-Artikolu 65. Madankollu, jekk il-prodott huwa injettabli, jew preparazzjoni topika jew għall-għajnejn, l-eċċipjenti kollha għandhom ikunu dikjarati;

▼M4

(e) il-metodu ta' amministrazzjoni u, fejn meħtieġ, ir-rotta ta' amministrazzjoni. Għandu jiġi provdut spazju biex id-doża preskritta tiġi indika;

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

▼B

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

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

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

▼M4

(j) prekawzjonijiet speċifiċi li jirrelataw mad-disponiment ta' prodotti mediċinali mhux użati jew fdal 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 ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* u, fejn japplika, l-isem tar-rapprezentant maħtur mid-detentur biex jirrapprezentah;

▼B

(l) in-numru ta' l-awtorizzazzjoni biex jitqiegħed il-prodott mediċinali fis-suq;

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

▼M4

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

▼B

Artikolu 55

1. Id-dettalji stabbiliti ►M4 fl-Artikolu 54 ◄ għandhom jidhru fuq l-imballaġġ immedjat barra minn dawk imsemmijin f'paragrafi 2 u 3.

2. Id-dettalji li ġejjin għall-inqas għandhom jidhru fuq l-imballaġġ immedjat fil-forma ta' pakketti trasparenti u mqegħda f'pakkett ta' barra li jkun skond il-ħtiġieti stabbiliti fl-Artikoli 54 u 62.

▼M4

— l-isem tal-prodotti mediċinali kif stipulat fil-punt (a) ta' l-Artikolu 54,

▼B

— l-isem u l-indirizz ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni biex iqiegħed il-prodott mediċinali fis-suq,

— id-data ta' l-iskadenza,

— in-numru tal-lott.

▼B

3. Id-dettalji li ġejjin għandhom għall-inqas jidhru fuq pakketti żgħar immedjati li fuqhom id-dettalji stabbiliti fl-Artikoli 54 u 62 ma jkunux jistgħu jidhru:

▼M4

— l-isem tal-prodott mediċinali kif stipulat fil-punt (a) ta' l-Artikolu 54 u, fejn meħtieġ, ir-rotta ta' amministrazzjoni,

▼B

— il-metodu ta' amministrazzjoni,

— id-data ta' l-iskadenza,

— in-numru tal-lott,

— il-kontenut skond il-piż, il-volum jew in-numru.

Artikolu 56

Id-dettalji msemmija fl-Artikolu 54, 55 u 62 għandhom ikunu jinqraw faċilment, jinftiehmu sew u ma jitħassrux.

▼M4

Artikolu 56a

L-isem tal-prodott mediċinali, kif imsemmi fl-Artikolu 54, il-punt (a) għandu wkoll ikun miktub fil-format Braille fuq l-imballaġġ. Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jassigura li l-fuljett ta' l-informazzjoni tal-pakkett isir disponibbli fuq it-talba ta' organizzazzjonijiet tal-pazjenti f'formati adattati għall-għomja u dawk li ma tantx jaraw.

▼B

Artikolu 57

Minkejja l-Artikolu 60, l-Istati Membri jistgħu jitolbu l-użu ta' ċerti forom ta' ittikkettjar tal-prodott mediċinali li jagħmilha possibbli li jkun aċċertat:

— il-prezz tal-prodott mediċinali,

— il-kondizzjonijiet ta' ħlas lura minn organizzazzjonijiet ta' sigurtà soċjali,

— l-istatut legali għal provvista lill-pazjent, skond it-Titolu VI,

— identifikazzjoni u awtentiċità.

▼M4

Għall-prodotti mediċinali awtorizzati taħt ir-Regolament (KE) Nru 726/2004, l-Istati Membri għandhom, meta japplikaw dan l-Artikolu, josservaw il-linji gwida dettaljati msemmija fl-Artikolu 65 ta' din id-Direttiva.

▼B

Artikolu 58

L-inklużjoni fl-imballaġġ tal-prodotti mediċinali kollha ta' fuljett fil-pakkett għandha tkun obbligatorja sakemm l-informazzjoni kollha meħtieġa mill-Artikoli 59 u 62 ma tkunx mogħtija direttament fuq il-pakkett ta' barra jew fuq l-imballaġġ immedjat.

▼M4

Artikolu 59

1. Il-fuljett tal-pakkett għandu jitfassal skond is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott; huwa għandu jinkludi, fl-ordni li ġej:

(a) għall-identifikazzjoni tal-prodott mediċinali:

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

(ii) il-grupp farmaco-terapewtiku jew it-tip ta' attività f'termini li jiftehmu faċilment mill-pazjent;

(b) l-indikazzjonijiet terapewtiċi;

(ċ) lista ta' l-informazzjoni li hija meħtieġa qabel ma l-prodott mediċinali jittieħed:

(i) kontra-indikazzjonijiet;

(ii) il-prekawzjonijiet adatti għall-użu;

(iii) il-forom ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u form oħra ta' interazzjoni (per eżempju, alkoħol, tabakk, oġġetti ta'l-ikel) li jistgħu jaffettwaw l-azzjoni tal-prodott mediċinali;

(iv) twissijiet speċjali;

(d) l-istruzzjonijiet meħtieġa u normali għall-użu kif imiss, u b'mod partikolari:

(i) id-doża;

(ii) il-metodu, u fejn meħtieġ, ir-rotta ta' amministrazzjoni;

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

u, fejn xieraq, skond in-natura tal-prodott:

(iv) it-tul tal-kura, meta dan għandu jkun limitat;

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

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

(vii) l-indikazzjoni, fejn meħtieġ, tar-riskju ta' l-effetti ta' l-irtirar;

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

(e) deskrizzjoni tar-reazzjonijiet kuntrarji li jistgħi jseħħu taħt użu normali tal-prodott mediċinali u, fejn meħtieġ, l-azzjoni li għandha tittieħed f'dak il-każ; il-pażjent għandu jkun espressament mitlub biex jikkomunika kull reazzjoni kuntrarja li m'hix imsemmija fil-fuljett tal-pakkett lit-tabib jew spiżjar tiegħu;

(f) referenza għad-data ta' l-iskadenza indikata fuq it-tikketta, ma':

(i) d-data ta' twissija kontra l-użu tal-prodott wara dik id-data;

(ii) fejn xieraq, prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna;

(iii) fejn meħtieġ, twissija dwar ċerti sinjali li jidhru ta' deterjorazzjoni;

(iv) il-komposizzjoni sħiħa kwalitattiva (f'sustanzi attivi u eċċipjenti) u l-komposizzjoni kwantitattiva f'sustanzi attivi, bl-użu ta' l-ismijiet komuni, għal kull prezentazzjoni tal-prodott mediċinali;

▼M4

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

(vi) l-isem u l-indirizz tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* u, fejn japplika, l-isem tar-rapprezentanti maħtura tiegħu fl-Istati Membri;

(vii) l-isem u l-indirizz tal-manifattur;

(g) fejn il-prodott mediċinali huwa awtorizzat skond l-Artikoli 28 sa 39 taħt ismijiet differenti fl-Istati membri konċernati, lista ta' l-ismijiet awtorizzati f'kull Stat membru;

(h) id-data li fiha l-fuljett tal-pakkett kien l-aħħar rivedut.

2. Il-lista stipulata fil-punt (ċ) tal-paragrafu 1 għandha:

(a) tieħu kont tal-kondizzjoni partikolari ta'ċerti kategoriji ta' utenti (tfal, nisa tqal jew li jreddgħu, anzjani, persuni b'kondizzjonijiet patoloġiċi speċifiċi);

(b) isemmi, fejn xieraq, l-effetti possibbli dwar l-abbilità għal sewqan ta' vetturi jew li jitħaddem makkinarju;

(ċ) lista ta' dawk l-eċċipjenti li għarfien tagħhom huwa importanti għall-użu fiż-żgur u effettiv tal-prodott mediċinali u li huma inklużi fil-gwida dettaljata ippublikata skond l-Artikolu 65.

3. Il-fuljett tal-pakkett għandu jirrifletti r-riżultati ta' konsultazzjonijiet ma' gruppi magħżula ta' pazjenti biex jiġi assigurat li jkun jinqara, ċar u jkun faċli biex jintuża.

▼B

Artikolu 60

L-Istati Membri ma jistgħux jipprojbixxu jew jimpedixxu t-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali fit-territorju tagħhom għal raġunijiet konnessi ma l-ittikkettjar jew mal-fuljett fil-pakkett meta dawn jikkonformaw mal-ħtiġiet ta' dan it-Titolu.

Artikolu 61

▼M4

1. Mudell wieħed jew aktar ta' l-imballaġġ ta' barra u ta' l-imballaġġ immedjat tal-prodott mediċinali, flimkien ma' abbozz tal-fuljett tal-pakkett, għandhom ikunu sottomesi lill-awtoritajiet kompetenti għall-awtorizzazzjoni għall-*marketing* meta tintalab l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*. Ir-riżultat ta' l-istima mwettqa b'koperazzjoni ma' gruppi magħżula ta' pazjenti għandu wkoll jiġi provdut lill-awtorità kompetenti.

▼B

2. L-awtorità kompetenti għandha tirrifjuta l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jekk l-ittikkettjar jew il-Fuljett ma jikkonformawx mad-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu jew jekk mhumiex skond id-dettalji mniżżla fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

3. It-tibdiliet kollha proposti għal xi aspett ta' l-ittikkettjar jew tal-fuljett fil-pakkett koperti minn dan it-Titolu u mhux konnessi mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandhom ikunu sottomessi lill-awtoritajiet kompetenti għall-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq. Jekk l-awtoritajiet kompetenti ma jkunux kontra xi bidla proposta fi żmien 90 jum wara l-introduzzjoni tat-talba, l-applikant jista' jagħmel il-bidla.

4. Il-fatt li l-awtorità kompetenti ma tirrifjutax awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq skond il-paragrafu 2 jew xi bidla għall-ittikkettjar jew għall-fuljett fil-pakkett skond il-paragrafu 3 ma jbiddiilx ir-responsabiltà legali ġenerali tal-manifattur ►M4 u ◄ ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

▼B

Artikolu 62

L-imballaġġ ta' barra u l-fuljett fil-pakkett jistgħu jinkludu simboli jew pittogrammi magħmula biex jiċċaraw xi informazzjoni msemmija fl-Artikoli 54 u 59(1) u informazzjoni oħra kompatibbli mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tkun ta' siwi ►M4 għall-pazjent ◄, bl-esklużjoni ta' kull element ta' natura promozzjonali.

Artikolu 63

1. Id-dettalji għall-ittikkettjar elenkati fl-Artikoli 54, 59 u 62 għandhom jidhru fil-lingwa jew lingwi uffiċjali ta' l-Istat Membru fejn il-prodott ikun tqiegħed fis-suq.

L-ewwel subparagrafu m'għandux iżomm dawn id-dettalji milli jkunu indikati f'diversi lingwi, sakemm l-istess dettalji jidhru fil-lingwi kollha wżati.

▼M4

Fil-każ ta' ċerti prodotti mediċinali orfni, id-dettalji elenkati fl-Artikolu 54 jistgħu, fuq talba raġonata, jidhru f'waħda mill-lingwi uffiċjali tal-Komunità.

2. Il-fuljett tal-pakkett għandu jkun miktub u disinjat li jkun ċar u jiftiehem, li jippermetti lill-utenti li jaġixxu kif imiss, fejn meħtieġ bl-għajnuna ta' professjonisti tas-saħħa. Il-fuljett tal-pakkett għandu jkun jinqara b'mod ċar fil-lingwa jew lingwi uffiċjali ta' l-Istat Membru li fih il-prodott mediċinali jitqiegħed fis-suq.

L-ewwel sub-paragrafu ma għandux jipprevjeni lill-fuljett tal-pakkett milli jiġi stampat f'diversi lingwi, kemm-il darba l-istess informazzjoni tingħata fil-lingwi kollha wżati.

3. Meta l-prodott ma jkunx maħsub biex jitwassal direttament lill-pazjent, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jagħtu eżenzjoni mill-obbligu li ċerti dettalji għandhom jidhru fuq l-ittikkettjar u fil-fuljett tal-pakkett u li l-fuljett għandu jkun fil-lingwa jew lingwi uffiċjali ta' l-Istat Membru li fih il-prodott jitqiegħed fis-suq.

▼B

Artikolu 64

Meta d-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu ma jkunux imħarsa, u notifika lil persuna kkonċernata ma kellhiex effett, l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri jistgħu jissospendu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, sa ma l-ittikkettjar u l-fuljett fil-pakkett tal-prodott mediċinali in kwistjoni jkunu magħmula skond il-ħtiġiet ta' dan it-Titolu.

▼M4

Artikolu 65

F'konsultazzjoni ma' l-Istati Membri l-oħra u l-partijiet konċernati, il-Kummissjoni għandha tfassal u tippubblika gwida dettaljata dwar b'mod partikolari:

(a) it-test ta' ċerti twissijiet speċjali għal ċerti kategoriji ta' prodotti mediċinali;

(b) l-informazzjoni partikolari meħtieġa li għandha x'taqsam ma' prodotti mediċinali mingħajr riċetta;

(ċ) il-leġibilità tad-dettalji fuq it-tikkettjar u l-fuljett tal-pakkett;

(d) il-metodi għall-identifikazzjoni u l-awtentikazzjoni ta' prodotti mediċinali;

▼M4

(e) il-lista ta' eċċipjenti li għandhom jidhru fuq it-tikkettjar ta' prodotti mediċinali u l-mod li bih dawn l-eċċipjenti għandhom ikunu indikati;

(f) disposizzjonijiet armonizzati għall-implimentazzjoni ta' l-Artikolu 57.

▼B

Artikolu 66

1. Il-kartuna ta' barra u l-kontenitur ta' prodotti mediċinali li fihom radjonuklidi għandhom ikunu ittikkettjati skond ir-regolamenti għat-trasport bla periklu ta' materjali radjoattivi stabbiliti mill-Aġenzija Internazzjonali dwar l-Enerġija Atomika. Barra minn hekk, l-ittikkettjar għandu jkun skond id-disposizzjonijiet stabbiliti f'paragrafi 2 u 3.

2. It-tikketta fuq ix-*shielding* għandha tinkludi d-dettalji msemmija fl-Artikolu 54. Barra minn hekk, l-ittikkettjar fuq ix-*shielding* għandu jispjega kompletament il-kodiċijiet użati fuq il-kunjett u għandu jindika, fejn meħtieġ, għal ħin u data mogħtija, l-ammont ta' radjoattività kull doża jew kull kunjett u n-numru ta' kapsoli, jew, għall-likwidi, in-numru ta' millilitri fil-kontenitur.

3. Il-kunjett għandu jkun ittikkettjat bl-informazzjoni li ġejja:

— l-isem jew il-kodiċi tal-prodott mediċinali, inkluż l-isem jew is-simbolu kimiku tar-radjonuklide,

— l-identifikazzjoni tal-lott u d-data ta' l-iskadenza,

— is-simbolu internazzjonali għar-radjoattività,

▼M4

— l-isem u l-indirizz tal-manifattur,

▼B

— l-ammont ta' radjoattività kif speċifikat f'paragrafu 2.

Artikolu 67

L-awtorità kompetenti għandha tiżgura li fuljett dettaljat bl-istruzzjonijiet għandha tkun fil-pakkett ta' radjofawmaċewtiċi, ta' ġeneraturi radjonuklidi, *kits* radjonuklidi jew prekursuri radjonuklidi. Il-kitba fuq dan il-fuljett għandha tkun stabbilita skond id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 59. Barra minn hekk, il-fuljett għandu jinkludi kull prekawzjoni li għandha tittieħed mill-utent u mill-pazjent waqt il-preparazzjoni u l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali u prekawzjonijiet speċjali dwar ir-rimi tal-pakkett u l-kontenut mhux użat tiegħu.

Artikolu 68

Bla ħsara għad-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 69, prodotti mediċinali omeopatiċi għandhom ikunu ittikkettjati skond id-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu u għandhom ikunu identifikati b'referenza fuq it-tikketti tagħhom, f'forma ċara u li tinqara', għan-natura omeopatika tagħhom.

Artikolu 69

1. Barra milli jissemmew b'mod ċar il-kliem "prodotti mediċinali omeopatiċi", l-ittikkettjar u, meta approprjat, il-fuljett fil-pakkett għall-prodott mediċinali msemmi fl-Artikolu 14(1) għandu jkun fihom l-informazzjoni li ġejja, u l-ebda oħra:

▼M4

— l-isem xjentifiku tal-ħażna jew ħażniet segwit bil-grad ta' dilwizzjoni, bl-użi ta' simboli tal-farmakopea wżati skond l-Artikolu 1(5);

▼M4

jekk il-prodott mediċinali omeopatiku ikun kompost minn żewġ ħażniet jew aktar, l-ismijiet xjentifiċi tal- ħażniet fuq it-tikkettjar jistgħu jiġu supplimentati b'isem ivvintat,

▼B

— l-isem u l-indirizz ta' dak li għandu r-reġistrazzjoni u, meta approprjat, tal-manifattur,

— metodu ta' amministrazzjoni u, jekk meħtieġ, ir-rotta,

— data ta' l-iskadenza, f'termini ċari (xahar, sena),

— forma farmaċewtika,

— kontenut tal-preżentazzjoni għall-bejgħ,

— prekawzjonijiet speċjali dwar il-ħażna, jekk ikun hemm,

— twissija speċjali jekk ikun hemm bżonn għall-prodott mediċinali,

— numru tal-lott tal-manifattur,

— numru ta' reġistrazzjoni.

— "prodott mediċinali omeopatiku mingħajr indikazzjonijiet terapewtiċi approvati",

▼M4

— twissija li tavża lill-utent biex jikkonsulta tabib jekk is-sintomi jippersistu.

▼B

2. Minkejja l-paragrafu 1, l-Istati Membri jistgħu jitolbu l-użu ta' xi tipi ta' tikkettjar biex juru:

— il-prezz tal-prodott mediċinali,

— il-kondizzjonijiet għal ħlas lura minn korpi tas-sigurtà soċjali.

TITOLU VI

KLASSIFIKAZZJONI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI

Artikolu 70

1. Meta tingħata awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, l-awtoritajiet kompetenti għandhom jispeċifikaw il-klassifikazzjoni tal-prodott mediċinali:

— prodott mediċinali suġġett għal preskrizzjoni medika,

— prodott mediċinali mhux suġġett għal preskrizzjoni medika,

Għal dan il-għan, il-kriterji stabbiliti fl-Artikolu 71(1) għandhom japplikaw.

2. L-awtoritajiet kompetenti jistgħu jiffissaw sub-kategoriji għal prodotti mediċinali li huma disponibbli bi preskrizzjoni medika biss. F'dak il-każ, għandhom jirreferu għall-klassifikazzjoni li ġejja:

▼M4

(a) prodotti mediċinali b'riċetta medika għal twassil li jiġġedded jew li ma jiġġeddidx;

▼B

(b) prodotti mediċinali suġġetti għal preskrizzjoni medika speċjali;

▼M4

(c) prodotti mediċinali fuq riċetta medika "ristretta"; riżervata għall-użu f'ċerti oqsma speċjalizzati.

▼B

Artikolu 71

1. Prodotti mediċinali għandhom ikunu suġġetti għal preskrizzjoni medika meta:

— x'aktarx ikunu ta' periklu dirett jew indirett, anke meta wżati kif imiss, jekk utilizzati mingħajr preskrizzjoni medika, jew

— huma ta' spiss u b'mod wiesgħa ħafna użati mhux kif suppost, u bħala riżultat jistgħu ikunu ta' periklu dirett jew indirett għas-saħħa tal-bniedem, jew

— li jkun fihom sustanzi jew preparazzjonijiet tagħhom, li l-attività u/jew ir-reazzjonijiet ħżiena tagħhom jeħtieġu aktar investigazzjoni, jew

— huma normalment stabbiliti minn tabib biex ikunu amministrati minn ġenituri.

2. Meta l-Istati Membri jaħsbu għal sub-kategorija ta' prodotti mediċinali suġġetti għal preskrizzjoni medika speċjali, dawn għandhom jagħtu każ tal-fatturi li ġejjin:

— il-prodott mediċinali fih, fi kwantità mhux eżentata, sustanza klassifikata bħala narkotika jew sustanza psikotropika fis-sens tal-konvenzjonijiet internazzjonali fis-seħħ, bħall- Konvenzjonijiet tan-Nazzjonijiet Uniti ta' l-1961 u l-1971, jew

— il-prodott mediċinali x'aktarx, jekk użat ħażin, joħloq riskju sostanzjali ta' abbuż mediċinali, li jwassal għal vizzju jew għal użu ħażin għal skopijiet illegali, jew

— il-prodott mediċinali fih sustanza li, minħabba li hi ġdida jew il-proprjetajiet tagħha, tista' tkun ikkunsidrata bħala li tappartjeni għall-grupp maħsub fit-tieni sub-paragrafu bħala miżura ta' prekawzjoni.

3. Meta l-Istati Membri jiddisponu għal sub-kategorija ta' prodotti mediċinali suġġetti għal preskrizzjoni ristretta, dawn għandhom jieħdu in konsiderazzjoni l-fatturi li ġejjin:

— il-prodott mediċinali, minħabba l-karatteristiċi farmaċewtiċi tiegħu jew in-novità jew fl-interess tas-saħħa pubblika, huwa riservat għal forom ta' kura li jistgħu biss ikunu segwiti f'ambjent ta' sptar,

— il-prodott mediċinali huwa wżat fil-kura ta' kondizzjonijiet li għandhom jkunu dijanjosizzati f'ambjent ta' sptar jew f'istituzzjonijiet b'faċilitajiet dijanjostiċi adegwati, għalkemm l-amministrazzjoni u l-kura ta' wara jistgħu jsiru x'imkien ieħor, jew

— il-prodott mediċinali huwa maħsub għal pazjenti li ma jorqdux fil-post biss, l-użu tiegħu jista' jkollu reazzjonijiet serji ħżiena li jeħtieġu preskrizzjoni miktuba kif hemm bżonn minn speċjalista u sorveljanza speċjali waqt it-trattament kollu.

4. Awtorità kompetenti tista' tneħħi l-applikazzjoni tal-paragrafi 1, 2 u 3 wara li tikkunsidra:

(a) l-ikbar doża weħidha, l-ikbar doża ta' kuljum, il-qawwa, il-forma farmaċewtika, xi tipi ta' imballaġġ; u/jew

(b) ċirkostanzi oħra ta' użu li tkun speċifikat.

5. Jekk awtorità kompetenti ma tindikax prodotti mediċinali f'sub-kategoriji msemmija fl-Artikolu 70(2), għandha xorta tqis il-kriterji msemmija f'paragrafi 2 u 3 ta' dan l-Artikolu meta tiddetermina jekk xi prodott mediċinali għandux ikun klassifikat bħala mediċina ta' preskrizzjoni biss.

▼B

Artikolu 72

Prodotti mediċinali mhux suġġetti għal preskrizzjoni għandhom ikunu dawk li ma jissodisfawx il-kriterji fl-Artikolu 71.

Artikolu 73

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jagħmlu lista ta' prodotti mediċinali suġġetti, fuq it-territorji tagħhom, għal preskrizzjoni medika, li tispeċifika, jekk ikun hemm bżonn, il-kategorija ta' klassifikazzjoni. Għandhom jaġġornaw din il-lista kull sena.

▼M4

Artikolu 74

Meta fatti ġodda jinġiebu għall-attenzjoni tagħhom, l-awtoritajiet kompetenti għandhom jeżaminaw u, fejn xieraq, jemendaw il-klassifikazzjoni ta' prodott mediċinali billi japplikaw il-kriterji elenkati fl-Artikolu 71.

Artikolu 74a

Fejn bidla fil-klassifikazzjoni ta' prodott mediċinali tkun ġiet awtorizzata fuq il-bażi ta' testijiet sinifikanti pre-kliniċi jew provi kliniċi, l-awtorità kompetenti ma għandhiex tirreferi għar-riżultati ta' dawk it-testijiet jew provi meta teżamina applikazzjoni minn applikant ieħor għal jew detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għal bidla fil-klassifika ta' l-istess sustanza għal sena waħda wara li l-bidla inizjali kienet awtorizzata.

▼B

Artikolu 75

Kull sena, Stati Membri għandhom jikkomunikaw lill-Kummissjoni u lill-Istati Membri l-oħra, it-tibdiliet li saru fil-listi msemmija fl-Artikolu 73.

TITOLU VII

DISTRIBUZZJONI BL-INGROSSA TA' PRODOTTI MEDIĊINALI

Artikolu 76

►M4 1. ◄ Bla ħsara għall-Artikolu 6, l-Istati Membri għandhom jieħdu l-azzjonijiet xierqa kollha biex jiżguraw li prodotti mediċinali biss li għalihom ingħatat awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq skond il-liġi tal-Komunità jitqassmu fit-territorji tagħhom.

▼M4

2. Fil-każ ta' distribuzzjoni u ħażna bl-ingrossa, il-prodotti mediċinali għandhom ikunu koperti b'awtorizzazzjoni għall-*marketing* skond ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 jew mill-awtoritajiet kompetenti ta' Stat Membru skond din id-Direttiva.

3. Kull distributur, li ma jkunx detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing*, li jimporta prodott minn Stat Membru ieħor għandu jinnotifika lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* u lill-awtorità kompetenti fl-Istat Membru li fih il-prodott għandu jiġi importat bl-intenzjoni tiegħu li jimportah. Fil-każ ta' prodotti li ma jkunux ingħataw awtorizzazzjoni skond ir-Regolament (KE) Nru 726/2004, in-notifikazzjoni lill-awtorità kompetenti għandha tkun mingħajr preġudizzju għall-proċeduri addizzjonali prevvisti fil-leġislazzjoni ta' dak l-Istat Membru.

▼B

Artikolu 77

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li d-distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali tkun suġġetta għall-pussess ta' awtorizzazzjoni biex wieħed iwettaq ħidma ta' bejjiegħ bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali, u jiddikjara l-post li ghalih dan ikun validu.

2. Meta persuni awtorizzati jew intitolati biex ifornu prodotti mediċinali lill-pubbliku jistgħu wkoll, skond il-liġi nazzjonali, jidħlu fil-kummerċ bl-ingrossa, dawn il- persuni għandhom ikunu suġġetti għall-awtorizzazzjoni prevista f'paragrafu 1.

3. Il-pussess ta' awtorizzazzjoni ta' manifattura għandha tinkludi awtorizzazzjoni biex dak li jkun iqassam bl-ingrossa l-prodotti mediċinali koperti b'dik l-awtorizzazzjoni. Il-pussess ta' awtorizzazzjoni biex wieħed jinvolvi ruħu f'attività ta' bejjiegħ bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali m'għandux jeħilsu mill-obbligu li jkollu awtorizzazzjoni ta' manifattura u biex jimxi mal-kondizzjonijiet stabbiliti f'dak ir-rigward, anke meta n-negozju tal-manifattura u ta' l-importazzjoni ikun sekondarju.

4. Fuq talba tal-Kummissjoni jew ta' xi Stat Membru, l-Istati Membri għandhom jagħtu l-informazzjoni kollha approprjata dwar l-awtorizzazzjonijiet individwali li huma jkunu taw skond il-paragrafu 1.

5. Kontrolli fuq il-persuni awtorizzati li jidħlu fl-attività ta' bejjiegħa bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali u l-ispezzjoni ta' l-istabbilimenti tagħhom, għandhom jitwettqu taħt ir-responsabiltà ta' l-Istat Membru li jkun ta l-awtorizzazzjoni.

6. L-Istat Membru li jkun ta l-awtorizzazzjoni msemmija f'paragrafu 1 għandu jissospendi jew jirtira l-awtorizzazzjoni jekk il-kondizzjonijiet ta' l-awtorizzazzjoni ma jibqgħux jitħarsu. Għandu minnufih jinforma b'dan lill-Istati Membri l-oħra u lill-Kummissjoni .

7. Jekk Stat Membru jidhirlu li, persuna li għandha awtorizzazzjoni mogħtija minn xi Stat Membru ieħor skond it-termini ta' paragrafu 1, il-kondizzjonijiet ta' l-awtorizzazzjoni mhumiex, jew ma għadhomx aktar jitħarsu, għandu minnufih jinforma lill-Kummissjoni u lill-Istati Membri l-oħra involuti. Dan ta' l-aħħar għandu jieħu l-miżuri kollha meħtieġa u għandu jinforma lill-Kummissjoni u lil-ewwel Stat Membru bid-deċiżjonijiet meħuda u r-raġunijiet għal dawn id-deċiżjonijiet.

Artikolu 78

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li ż-żmien meħud għall-proċedura ta' l-eżami ta' l-awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni ma jaqbiżx id-90 jum mill-ġurnata li fiha l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat tirċievi l-applikazzjoni.

L-awtorità kompetenti tista, jekk ikun hemm bżonn, titlob lill-applikant biex jagħti l-informazzjoni kollha meħtieġa dwar il-kondizzjonijiet ta' l-awtorizzazzjoni. Meta l-awtorità tagħmel din l-għażla, il-perjodu stabbilit fl-ewwel paragrafu għandu jkun sospiż sakemm l-informazzjoni addizzjonali meħtieġa tingħata.

Artikolu 79

Biex jiksbu l-awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni, l-applikanti għandhom jħarsu l-ħtiġiet minimi li ġejjin:

(a) għandu ikollhom stabbiliment tajjeb u adegwat, stallazzjonijiet u apparat, biex jiżguraw il-konservazzjoni u d-distribuzzjoni xierqa tal-prodotti mediċinali;

▼B

(b) għandu ikollhom il-persunal, u b'mod partikolari, persuna kwalifikata li tingħata risponsabbiltà, biex jitħarsu l-kondizzjonijiet previsti fil-liġislazzjoni ta' l-Istat Membru kkonċernat;

(ċ) għandhom jintrabtu li jħarsu l-obbligi li jaqgħu fuqhom skond it-termini ta' l-Artikolu 80.

Artikolu 80

Dawk li għandhom awtorizzazzjoni tad-distribuzzjoni għandhom jħarsu l-ħtiġiet minimi li ġejjin:

(a) għandhom jagħmlu l-istabbiliment, l-istallazzjonijiet u l-apparat imsemmijin fl-Artikolu 79(a) aċċessibli f'kull ħin għall-persuni responsabbli biex jispezzjonawhom;

(b) għandhom jiksbu l-provvisiti tagħhom ta' prodotti mediċinali biss minn persuni li għandhom huma stess l-awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni jew li huma eżentati milli jiksbu dik l-awtorizzazzjoni skond it-termini ta' l-Artikolu 77(3);

(ċ) għandhom jipprovdu prodotti mediċinali biss lill-persuni li għandhom huma stess l- awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni jew li huma awtorizzati jew intitolati li jipprovdu prodotti mediċinali lill-pubbliku fl-Istat Membru kkonċernat;

(d) għandu jkollhom pjan ta' emerġenza li jiżgura t-twettieq effettiv ta' kull irtirar mis-suq ordnat mill-awtoritajiet kompetenti jew magħmul f'kooperazzjoni mal-manifattur jew dak li għandu l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali kkonċernat;

(e) għandhom iżommu reġistrazzjonijiet jew f'forma ta' fatturi ta' xiri/-bejgħ, jew f'kompjuter, jew f'kull xorta ta' forma oħra, u jagħtu għall kull għandhom fi prodotti mediċinali riċevuti jew mibgħuta għall-inqas l-informazzjoni li ġejja:

— data,

▼M4

— isem tal-prodott mediċinali,

▼B

— kwantità riċevuta jew fornuta,

— isem u indirizz tal-fornitur jew kunsinnatarju, kif japplika;

(f) għandhom jżommu r-reġistrazzjonijiet imsemmija taħt (e) għad-dispożizzjoni ta' l-awtoritajiet kompetenti, għall-għanijiet ta' spezzjoni, għal perjodu ta' ħames snin;

(g) għandhom jħarsu l-prinċipji u linji ta' gwida għal prattika tajba tad-distribuzzjoni għal prodotti mediċinali kif stabbiliti fl-Artikolu 84.

▼M4

Artikolu 81

Fir-rigward ta' provvista ta' prodotti mediċinali lil spiżjara jew persuni awtorizzati jew intitolati li jipprovdu prodotti mediċinali lill-pubbliku, l-Istati Membi ma għandhomx jimponu fuq id-detentur ta' awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni li tkun ingħatat fi Stat Membru ieħor xi obbligu, b'mod partikolari obbligi ta' servizz pubbliku, aktar iebsa minn dawk imposti fuq persuni li huma stess kienu awtorizzaw biex jiġġestixxu attivitajiet ekwivalenti.

Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għal prodott mediċinali u d-distributuri ta' l-imsemmi prodott mediċinali attwalment imqiegħed fis-suq ta' Stat Membru għandhom, fil-limiti tar-responsabbiltajiet tagħhom, jassiguraw provvista xierqa u kontinwa ta' dak il-prodott mediċinali lil spiżerjiji u persuni awtorizzati li jipprovdu prodotti medi-

▼M4

ċinali sabiex il-ħtiġiet tal-pazjenti fl-Istat membru in-kwistjoni jkunu koperti.

L-arranġamenti għall-implimentazzjoni ta' dan l-Artikolu għandhom, b'żieda, jkunu ġustifikati fuq raġunijiet tal-protezzjoni tas-saħħa pubblika u għandhom ikunu proporzjonati fir-rigward ta' l-għan ta' dik il-protezzjoni, b'konformità mar-regoli tat-Trattat partikolarment dawk li jikkonċernaw il-moviment liberu ta' merkanzija u l-kompetizzjoni.

▼B

Artikolu 82

Għall-provvisti kollha ta' prodotti mediċinali persuna awtorizzata jew intitolata li tissupplixxi prodotti mediċinali lill-pubbliku fl-iStat Membru konċernat, il-bejjiegħ bl-ingrossa awtorizzat għandu jinkludi dokument li jagħmilha possibbli biex wieħed isir jaf:

— id-data,

▼M4

— l-isem u l-forma farmaċewtika tal-prodott mediċinali,

▼B

— il-kwantità provduta,

— l-isem u l-indirizz tal-fornitur u l-kunsinnatur.

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li persuni awtorizzati jew intitolati biex ifornu prodotti mediċinali lill-pubbliku jkunu kapaċi jagħtu informazzjoni biex wieħed ikun jista jsib l-oriġini ta' kull prodott mediċinali.

Artikolu 83

Id-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu m'għandhomx iżommu milli jiddaħħlu ħtiġiet aktar stretti stabbiliti minn Stati Membri dwar id-distribuzzjoni bl-ingrossa ta':

— sustanzi narkotiċi jew psikotropiċi fit-territorju tagħhom,

— prodotti mediċinali miksuba mid-demm,

— prodotti mediċinali immunoloġiċi,

— radjofarmaċewtiċi.

▼M4

Artikolu 84

Il-Kummissjoni għandha tippublika linji gwida dwar prattika tajba ta' distribuzzjoni. Għal dan il-għan, hija għandha tikkonsulta lill-Kumitat tal-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem u l-Kumitat Farmaċewtiku stabbilit bid-Deċiżjoni tal-Kunsill 75/320/KEE ([1]).

Artikolu 85

Dan it-Titolu għandu jgħodd għal prodotti mediċinali omeopatiċi.

([1]) ĠU L 147, tad-9.6.1975, p. 23.

▼B

TITOLU VIII

REKLAMAR

Artikolu 86

1. Għall-għanijiet ta' dan it-Titolu, "reklamar ta' prodotti mediċinali" għandu jinkludi kull forma ta' informazzjoni bieb-bieb, attività ta' kkanvassjar jew inkoraġġiment bl-għan li jippromwovi l-preskrizzjoni, provvista, bejgħ jew konsum ta' prodotti mediċinali; għandu jinkludi b'mod partikolari:

— ir-reklamar ta' prodotti mediċinali għall-pubbliku ġenerali,

— reklamar ta' prodotti mediċinali għal persuni kkwalifikati biex jiktbuhom jew jipprovduhom,

— żjarat minn rappreżentanti li jbiegħu mediċini lil persuni kkwalifikati biex jiktbu prodotti mediċinali,

— il-provvista ta' kampjuni,

— il-provvediment ta' ħajjir għall-preskrizzjoni jew il-forniment ta' prodotti mediċinali permezz ta' rigal, offerta jew wegħda ta' xi benefiċċju jew bonus, kemm fi flus kif ukoll b'oġġetti, ħlief fejn il-valur intrinsiku tagħhom ikun minimu,

— sponsorizzazzjoni ta' laqgħat promozzjonali li għalihom jattendu persuni kkwalifikati biex jippreskrivu jew jissuplixxu prodotti mediċinali,

— sponsorizzazzjoni ta' kungressi xjentifiċi li għalihom jattendu persuni kkwalifikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu prodotti mediċinali u b'mod partikolari ta' l-ispejjeż ta' l-ivjaġġar u akkomodazzjoni relatata miegħu.

2. Dawn li ġejjin mhumiex koperti minn dan it-Titolu:

— l-ittikkettjar u l-fuljetti fil-pakkett, li huma suġġetti għad-dispożizzjonijiet tat-Titolu V,

— korrispondenza, possibilment flimkien ma' materjal ta' natura mhux promozzjonali, meħtieġ biex titwieġeb xi mistoqsija speċifika dwar prodott mediċinali partikolari,

— stqarrijiet fattwali u informattivi u materjal referenzjali li għandu x'jaqsam, per eżempju, ma' bidliet ta' pakketti, twissijiet dwar reazzjonijiet ħżiena bħala parti minn prekawzjonijiet ġenerali dwar drogi, katalgi tal-kummerċ u listi ta' prezzijiet, sakemm ma jkun fihom l-ebda riklamar dwar il-prodott,

▼M4

— informazzjoni li għandha x'taqsam mas-saħħa umana jew mard, kemm-il darba ma jkun hemm ebda referenza, ukoll indiretta, għal prodotti mediċinali.

▼B

Artikolu 87

1. L-Istati Membri għandhom jipprojbixxu kull reklamar ta' prodott mediċinali li dwaru ma ngħatatx awtorizzazzjoni għal-tqegħid fis-suq skond il-liġi tal-Komunità.

2. Il-partijiet kollha tar-reklamar ta' prodott mediċinali għandhom jikkonformaw mad-dettalji elenkati fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

3. Ir-reklamar ta' prodott mediċinali:

▼B

— għandu jinkoraġġixxi l-użu razzjonali tal-prodott mediċinali, billi jippreżentah oġġettivament u mingħajr ma jkabbar iż-żejjed il-proprjetajiet tiegħu,

— m'għandux ikun qarrieqi.

▼M4

Artikolu 88

1. L-Istati Membri għandhom jipprojbixxu r-reklamar lill-pubbliku ġenerali ta' prodotti mediċinali li:

(a) huma disponibbli biss fuq riċetta medika, skond it-Titolu VI;

(b) jkun fihom sustanzi definiti bħala psikotropiċi jew narkotiċi b'konvenzjoni internazzjonali, bħall-Konvenzjonijiet tan-Nazzjonijiet Uniti ta' l-1961 u l-1971.

2. Prodotti mediċinali jistgħu jiġu reklamati lill-pubbliku ġenerali li, skond il-komposizzjoni tagħhom u l-għan, huma maħsuba u disinjati għall-użu mingħajr l-intervent ta' prattikant mediku għall-finijiet ta' dijanjosi jew għar-riċetta jew moniteraġġ ta' kura, bil-parir ta' spiżjar, fejn meħtieġ.

3. L-Istati Membri għandhom ikunu intitolati li jipprojbixxu, fuq it-territorju tagħhom, reklamar lill-pubbliku ġenerali ta' prodotti mediċinali li n-nefqa tagħhom tista' tiġi rinburżata.

4. Il-prjbizzjoni li tinsab fil-paragrafu 1 ma għandhiex tgħodd għal kampanji ta' tilqim imwettqa mill-industrija u approvati mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri.

5. Il-projbizzjoni msemmija fil-paragrafu 1 għandha tgħodd mingħajr preġudizzju għall-Artikolu 14 tad-Direttiva 89/552/KEE.

6. L-Istati Membri għandhom jipprojbixxu d-distribuzzjoni diretta ta' prodotti mediċinali mill-industrija għall-finijiet promozzjonali.

TITOLU VIIIa

INFORMAZZJONI U REKLAMAR

Artikolu 88a

Fi żmien tlett snin mid-dħul fis-seħħ tad-Direttiva 2004/726/KE, il-Kummissjoni għandha, wara konsultazzjonijiet ma' organizzazzjonijiet tal-pazjenti u tal-konsumaturi, organizzazzjoniiet tat-tobba u ta' l-ispiżjara, l-Istati Membri u partijiet oħra interessati, tipprezenta lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill rapport dwar il-prattika kurrenti fir-rigward tal-provvista ta' informazzjoni – partikolarment fuq l-*Internet* – u tar-riskji u l-benefiċċi tagħha għall-pazjenti.

Wara analiżi tad-*data* msemmija hawn fuq, il-Kummissjoni għandha, fejn xieraq, tressaq proposti li jistipulaw strateġija ta' informazzjoni biex tiġi assigurata informazzjoni ta' kwalità tajba, oġġettiva, ta' min jorbot fuqha u mhux promozzjonali dwar prodotti mediċinali u kuri oħra u għandha tindirizza l-kwistjoni tar-responsabbiltà tas-sors ta' l-informazzjoni.

▼B

Artikolu 89

1. Bla ħsara għall-Artikolu 88, ir-reklamar kollu għall-pubbliku ġenerali ta' prodott mediċinali għandu:

(a) ikun magħmul b'tali mod li jkun ċar li l-messaġġ huwa reklam u li l-prodott huwa identifikat biċ-ċar bħala prodott mediċinali;

▼B

(b) jinkludi l-informazzjoni minima li ġejja:

— l-isem tal-prodott mediċinali, kif ukoll l-isem komuni jekk il-prodott mediċinali jkun fih sustanza attiva waħda biss,

— l-informazzjoni meħtieġa għall-użu korrett tal-prodott mediċinali,

— stedina ċara u leġibbli biex wieħed jaqra b'attenzjoni l-istruzzjonijiet fil-fuljett fil-pakkett jew fuq il-pakkett ta' barra, skond il-każ.

▼M4

2. L-Istati Membri jistgħu jiddeċiedu li r-reklamar ta' prodott mediċinali għall-pubbliku ġenerali jista', minkejja l-paragrafu 1, jinkludi biss l-isem tal-prodott mediċinali jew l-isem internazzjonali tiegħu mhux proprjetarju, fejn dan jeżisti, jew it-*trade mark* jekk ikun maħsub unikament biex ifakkar.

▼B

Artikolu 90

Ir-reklamar ta' prodott mediċinali mal-pubbliku ġenerali m'għandux ikun fih materjal li:

(a) jagħti l-impressjoni li m'hemmx għalfejn konsulta medika jew operazzjoni kirurġika, b'mod partikolari billi joffru dijanjożi jew billi jissuġġerixxu kura bil-posta;

(b) jissuġġerixxi li l-effetti tal-mediċina huma garantiti, li ma jikkaġunawx reazzjonijiet ħżiena jew li huma aħjar minn, jew l-istess bħal, dawk ta' kura jew prodott mediċinali ieħor;

(ċ) jissuġġerixxi li s-saħħa tas-suġġett tmur għall-aħjar jekk tittieħed il-mediċina;

(d) jissuġġerixxi li s-saħħa tas-suġġett tkun affettwata jekk ma titteħidx il-mediċina; din il-projbizzjoni m'għandhiex tapplika għall-kampanji ta' vaċċinazzjoni msemmija fl-Artikolu 88(4);

(e) ikun indirizzat esklussivament jew prinċipalment lejn it-tfal;

(f) jirreferi għal rakkomandazzjoni minn xjentisti, professjonisti tas-saħħa tal-bniedem jew persuni li mhumiex mnn dawk hawn imsemmija iżda li, minħabba l-popolarità tagħhom, jistgħu jinkoraġġixxu l-konsum ta' prodotti mediċinali;

(g) jissuġġerixxi li l-prodott mediċinali huwa oġġett ta' l-ikel, kożmetiku jew xi prodott ieħor għal konsum;

(h) jissuġġerixxi li s-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali jkun ġej mill-fatt li hu naturali;

(i) jista', b'deskrizzjoni jew rappreżentazzjoni dettaljata ta' l-istorja ta' xi każ, iwassal għal dijanjożi ħażina li wieħed jagġmel fuqu nnifsu;

(j) jirreferi, f'termini skorretti, allarmanti jew qarrieqa, għal pretensjonijiet ta' fejqan;

(k) juża, f'termini skorretti, allarmanti jew qarrieqa, stampi ta' tibdiliet fil-ġisem tal-bniedem kawżati minn mard jew korriment, jew dwar l-azzjoni ta' prodott mediċinali fil-ġisem tal-bniedem jew partijiet minnu.

▼M4

_____

▼B

Artikolu 91

1. Kull reklamar ta' prodott mediċinali ma' persuni kwalifikati biex jippreskrivu jew jissuplixxu prodotti bħal dawn għandu jinkludi:

— tagħrif essenzjali kompatibbli mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott;

— il-klassifikazzjoni tal-provvista tal-prodott mediċinali,

L-Istati Membri jistgħu wkoll jitolbu li reklamar bħal dan ikun jinkludi l-prezz tal-bejgħ jew prezz indikattiv tad-diversi preżentazzjonijiet u l-kondizzjonijiet għal ħlas lura minn korpi tas-sigurtà soċjali.

▼M4

2. L-Istati Membri jistgħu jiddeċiedu li r-reklamar ta' prodott mediċinali lil persuni kwalifikati biex jippreskrivu jew jipprovdu dawk il-prodotti jista', minkejja l-paragrafu 1, jinkludi biss l-isem tal-prodott mediċinali, jew l-isem internazzjonali tiegħu mhux proprjetarju, fejn dan jeżisti, jew *it-trade mark*, jekk ikun maħsub unikament biex ifakkar.

▼B

Artikolu 92

1. Kull dokumentazzjoni li għandha x'taqsam ma prodott mediċinali li tkun trasmessa bħala parti mill-promozzjoni ta' dak il-prodott lil persuni kwalifikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu l-prodott għandha tinkludi, bħala minimu, id-dettalji stabbiliti fl-Artikolu 91(1) u għandha turi d-data li fiha kienet miktuba jew riveduta l-aħħar.

2. L-informazzjoni kollha li tinsab fid-dokumentazzjoni msemmija f'paragrafu 1 għandha tkun preċiża, aġġornata, verifikabbli u kompleta biżżejjed biex tippermetti lil min jirċeviha li jifforma l-opinjoni tiegħu jew tagħha dwar il-valur terapewtiku tal-prodott mediċinali kkonċernat.

3. Kwotazzjonijiet kif ukoll tabelli u materji oħra illustrattivi meħuda minn ġurnali mediċi jew pubblikazzjonijiet xjentifiċi oħra għall-użu fid-dokumentazzjoni msemmija f'paragrafu 1 għandhom ikunu fedelment riprodotti u l-egħjun preċiżi indikati.

Artikolu 93

1. Rappreżentanti li jbiegħu il-mediċini għandhom jingħataw taħriġ adegwat mill-kumpanija li timpjeghom u għandu jkollhom tagħrif xjentifiku biżżejjed biex ikunu jistgħu jipprovdu tagħrif kemm jista' jkun preċiż u komplet dwar il-prodotti mediċinali li huma jippromwovu.

2. Ma' kull żjara, rappreżentanti li jbiegħu l-mediċini għandhom jagħtu lill-persuni li jmorru jaraw, jew ikollhom għad-dispożizzjoni għalihom, sommarji tal-karatteristiċi tal-prodotti ta' kull prodott mediċinali li huma joffru flimkiem, jekk il-leġislazzjoni ta' l-Istat Membru tkun tippermetti, mad-dettalji tal-prezz u l-kondizzjonijiet għall-ħlas lura msemmija fl-Artikolu 91(1).

3. Rappreżentanti li jbiegħu l-mediċini għandhom jittrażmettu lis-servizz xjentifiku msemmi fl-Artikolu 98(1) kull informazzjoni dwar l-użu tal-prodott mediċinali li huma jirreklamaw, b'referenza partikolari għal kull reazzjoni ħażina rrapportata lilhom mill-persuni li jmorru jaraw.

Artikolu 94

1. Meta prodotti mediċinali jkunu qed jiġu rreklamati ma' persuni kkwalifikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu dawn il-prodotti, ebda rigali, vantaġġi finanzjarji jew benefiċċji f'oġġetti ma' jistgħu jingħataw,

▼B

jiġu offruti jew imwiegħda lil dawn il-persuni sakemm dawn ma jkunux irħas u relevanti għall-prattika tal-mediċina jew farmaċija.

▼M4

2. L-ospitalità f'attivitajiet ta' promozzjoni għall-bejgħ għandha dejjem tkun strettament limitata għall-għanijiet stretti tagħhom u ma għandhiex tkun estiża lil persuni oħra minbarra professjonisti tal-kura tas-saħħa.

▼B

3. Persuni kkwalifikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu prodotti mediċinali m'għandhomx jitolbu jew jaċċettaw xi inkoraġġiment projbit skond il-paragrafu 1 jew kuntrarju għall-paragrafu 2.

4. Miżuri fis-seħħ jew prattiċi tal-kummerċ fl-Istati Membri li għandhom x'jaqsmu ma' prezzijiet, qligħ u skonti m'għandhomx ikunu affetwati mill-paragrafi 1, 2 u 3.

▼M4

Artikolu 95

Id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 94(1) ma għandhomx jipprevjenu li tiġi offruta ospitalità, direttament jew indirettament, f'attivitajiet għal għanijiet purament professjonisti jew xjentifiċi; dik l-ospitalità għandha dejjem tkun strettament limitata għall-għan xjentifiku prinċipali ta' l-attività; ma għandhiex tkun estiża lil persuni oħra minbarra professjonisti tal-kura tas-saħħa.

▼B

Artikolu 96

1. Kampjuni b'xejn għandhom ikunu provduti fuq bażi eċċezjonali biss lil persuni kkwalifikati biex jippreskrivuwhom u bil-kondizzjonijiet li ġejjin:

(a) in-numru ta' kampjuni għal kull prodott mediċinali fuq preskrizzjoni kull sena għandu jkun limitat;

(b) kull provvista ta' kampjuni għandha tkun b'risposta għal talba bil-kitba, iffirmata u datata, mill-aġent li jippreskrivi;

(ċ) dawk li jagħtu kampjuni għandhom iżommu sistema adegwata ta' kontroll u kontabilità;

▼M4

(d) kull kampjun ma għandux ikun akbar mill-iżgħar presentazzjoni fis-suq;

▼B

(e) kull kampjun għandu jkun immarkat "kampjun mediku b'xejn - mhux għall-bejgħ" jew għandu juri xi kliem ieħor li jfisser l-istess;

(f) kull kampjun għandu jkollu miegħu kopja tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott;

(g) l-ebda kampjuni ta' prodotti mediċinali li fihom sustanzi psikotropiċi jew narkotiċi fis-sens ta' konvenzjonijiet internazzjonali, bħall-Konvenzjonijiet tan-Nazzjonijiet Uniti ta' l-1961 u l-1971, ma jistgħu jingħataw.

2. L-Istati Membri jistgħu jagħmlu aktar restrizzjonijiet fuq id-distribuzzjoni ta' kampjuni ta' ċerti prodotti mediċinali.

Artikolu 97

1. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li hemm metodi adegwati u effettivi biex ikun monitorjat ir-reklamar ta' prodotti mediċinali. Metodi bħal dawn, li jistgħu jkunu bbażati fuq sistema ta' ċekkjar minn qabel,

▼B

għandhom f'kull każ jinkludu disposizzjonijiet legali li bihom persuni jew organizzazzjonijiet meqjusa taħt il-liġi nazzjonali li għandhom interess leġittimu biex jipprojbixxu kull reklam li ma jaqbilx ma' dan it-Titolu, jistgħu jieħdu azzjoni legali kontra reklamar bħal dan, jew iġibu dan ir-reklamar quddiem awtorità amministrattiva kompetenti biex jew tiddeċiedi dwar l-ilmenti jew tibda proċeduri legali adattati.

2. Skond id-disposizzjonijiet legali msemmija f'paragrafu 1, l-Istati Membri għandhom jagħtu lill-qrati jew lill-awtoritajiet amministrattivi poteri li jippermettulhom, f'każijiet fejn iqisu meħtieġa miżuri bħal dawn, waqt li jieħdu kont ta' l-interessi involuti, u b'mod partikolari ta' l-interessi pubbliċi:

— biex jordnaw it-tmiem ta', jew jibdew proċeduri legali għall-ordni ta' tmiem ta', reklamar qarrieqi, jew

— jekk reklamar qarrieqi ma jkunx għadu ġie pubblikat iżda l-pubblikazzjoni hija imminenti, biex jordnaw il-projbizzjoni ta', jew jibdew proċeduri legali adattati għall-ordni ta' projbizzjoni ta', publikazzjoni bħal dik,

anke mingħajr prova ta' telf attwali jew ta' ħsara jew ta' intenzjoni jew ta' traskuraġni min-naħa ta' min jirreklama.

3. L-Istati Membri għandhom jiddisponu għall-miżuri msemmija fit-tieni subparagrafu biex jittieħdu taħt proċedura mgħaġġla, jew b'effett sa dak it-tant jew b'effett definittiv.

Għandu jkun kull Stat Membru li jiddeċiedi għalih innifsu liema minn dawn iż-żewġ għażliet fl-ewwel subparagrafu għandu jagħmel.

4. L-Istati Membri jistgħu jagħtu lill-qrati u lill-awtoritajiet amministrattivi setgħat li jippermettulhom, bl-għan li jeliminaw l-effetti kontinwi ta' reklamar qarrieqi li t-tmiem tiegħu ġie ordnat b'deċiżjoni finali:

— li jitolbu l-pubblikazzjoni ta' dik id-deċiżjoni sħiħa jew ta' parti minnha u din f'forma li jqisu adegwata,

— li jitolbu wkoll pubblikazzjoni ta' stqarrija korrettiva.

5. Il-paragrafi 1 sa 4 m'għandhomx jeskludu l-kontroll volontarju tar-reklamar ta' prodotti mediċinali minn korpi li jirregolaw lilhom infushom u rikors għal korpi bħal dawn, jekk il-proċeduri quddiem dawn il-korpi huma possibbli barra l-proċeduri ġudizzjarji jew amministrattivi msemmija f'paragrafu 1.

Artikolu 98

1. Dak li għandu l-awtorità għal tqegħid fis-suq għandu jistabbilixxi, fl-intrapriża tiegħu, servizz xjentifiku li jieħu ħsieb l-informazzjoni dwar il-prodotti mediċinali li hu jqiegħed fis-suq.

2. Dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq:

— għandu jżomm disponibbli għal, jew jikkomunika lil, awtoritajiet jew korpi responsabbli għall-monitoraġġ ta' reklami ta' prodotti mediċinali, kampjun tar-riklami kollha li ġejjin mill-intrapriża tiegħu flimkien ma' stqarrija li tindika lill-persuni li lejhom tkun indirizzata, il-metodu ta' tixrid u d-data ta' l-ewwel tixrid,

— jiżgura li r-reklamar ta' prodotti mediċinali mill-intrapriża tiegħu jikkonforma mal-ħtiġiet ta' dan it-Titolu,

— jivverifika li r-rappreżentanti li jbiegħu l-mediċini mpjegati mill-intrapriża tiegħu ġew adegwatment imħarrġa u jissodisfaw l-obbligi imposti fuqhom mill-Artikoli 93(2) u (3),

— jipprovdi lill-awtoritajiet jew lill-korpi responsabbli biex jimmonitorjaw ir-reklamar ta' prodotti mediċinali bit-tagħrif u l-għajnuna li jeħtieġu biex iwettqu r-responsabbiltajiet tagħhom,

▼B

— jiżgura li d-deċiżjonijiet meħuda mill-awtoritajiet jew korpi responsabbli biex jimmonitorjaw ir-reklamar ta' prodotti mediċinali jkunu immedjatament u kompletament imwettqa.

▼M4

3. L-Istati Membri ma għandhomx jipprojbixxu l-ko-promozzjoni ta' prodott mediċinali mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* u kumpannija waħda jew aktar nominati minnu.

▼B

Artikolu 99

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri xierqa biex jiżguraw li d-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu huma applikati u jiddeterminaw b'mod partikolari x'penali għandhom ikunu imposti jekk id-disposizzjonijiet adottati fl-esekuzzjoni ta' dan it-Titolu jkunu miksura.

▼M4

Artikolu 100

Ir-reklamar ta' prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 14(1) għandu jkun suġett għad-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu bl-eċċezzjoni ta' l-Artikolu 87(1).

Iżda biss l-informazzjoni speċifikata fl-Artikolu 69(1) tista' tintuża fir-reklamar ta' dawk il-prodotti mediċinali.

▼B

TITOLU IX

FARMAKOVIĠILANZA

Artikolu 101

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jinkoraġġixxu tobba u professjonisti oħra tas-saħħa tal-bniedem biex jirrapportaw suspettati reazzjonijiet ħżiena lill-awtoritajiet kompetenti.

▼M4

L-Istati Membri jistgħu jimponu ħtiġiet speċifiċi fuq tobba u professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa fir-rigward tar-rapportar ta' reazzjonijiet kuntrarji suspettati serji jew mhux mistennija.

Artikolu 102

Sabiex tiġi assigurata l-adozzjoni ta' deċiżjonijiet regolatorji xierqa u armonizzati dwar il-prodotti mediċinali awtorizzati ġewwa l-Komunità, wara li jittieħed kont ta' l-informazzjoni miksuba dwar reazzjonijiet kuntrarji għall-prodotti mediċinali taħt kondizzjonijiet normali ta' użu, l-Istati Membri għandhom iħaddmu sistema ta' farmako-viġilanza. Din is-sistema għandha tintuża biex tinġabar informazzjoni utli għas-sorveljanza ta' prodotti mediċinali, b'referenza partikolari għal reazzjonijiet kuntrarji fil-bniedem, u biex tiġi evalwata xjentifikament dik l-informazzjoni.

L-Istati Membri għandhom jassiguraw li l-informazzjoni xierqa miġbura fi ħdan din is-sistema tiġi komunikata lill-Istati Membri l-oħra u lill-Aġenzija. L-informazzjoni għandha tiġi rekordjata fid-database imsemmija fil-punt (1) tat-tieni subparagrafu ta' l-Artikolu 57(1) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 u għandha tkun permanentement aċċessibbli għall-Istati Membri kollha u mingħajr dewmien lill-pubbliku.

Din is-sistema għandha wkoll tieħu kont ta' kull informazzjoni disponibbli dwar l-użu u l-abbuż ta' prodotti mediċinali li jista' jkollhom impatt fuq il-valutazzjoni tal-benefiċċi u r-riskji tagħhom.

▼B

Artikolu 102a

L-immaniġġar ta' fondi maħsuba għal attivitajiet konnessi ma' farmakoviġilanza, l-operat mar-retikolati ta' komunikazzjoni u s-sorveljanza tas-suq għandhom ikunu taħt il-kontroll permanenti ta' l-awtoritajiet kompetenti sabiex tiġi garantita l-indipendenza tagħhom.

▼B

Artikolu 103

Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jkollu għaddiżposizzjoni tiegħu b'mod permanenti u kontinwu persuna kkwalifikata kif xieraq risponsabbli għall-farmakoviġilanza.

▼M4

Dik il-persuna kwalifikata għandha tirrisjedi fil-Komunità u għandha tkun responsabbli għal dan li ġej:

▼B

(a) l-istabbiliment u l-manteniment ta' sistema li tiżgura li l-informazzjoni dwar kull suspettata reazzjoni ħażina li tkun irrappurtata lill-persunal tal-kumpanija, u lil rappreżentanti mediċinali, tkun miġbura u rranġata biex tkun aċċessibbli għall-inqas f'post wieħed fil-Komunità;

(b) il-preparazzjoni għall-awtoritajiet kompetenti tar-rapporti msemmija fl-Artikolu 104, f'forma li tista' tkun stabbilita minn dawk l-awtoritajiet, skond il-gwida msemmija fl-Artikolu 106(1);

(ċ) tiżgura li kull talba mill-awtoritajiet kompetenti għall-provvediment ta' aktar informazzjoni meħtieġa għall-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji ppreżentati minn prodott mediċinali tkun imwieġba b'mod sħiħ u fil-pront, inkluż l-għoti ta' informazzjoni dwar il-volum ta' bejgħ jew preskrizzjonijiet għall-prodotti mediċinali kkonċernati;

(d) l-għoti lill-awtoritajiet kompetenti, ta' kull informazzjoni oħra relevanti għall-valutazzjoni tal- benefiċċji u r-riskji ppreżentati minn prodotti mediċinali, inkluża informazzjoni approprjata dwar studji ta' sigurtà ta' wara awtorizzazzjoni.

▼M4

Artikolu 104

1. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jkun meħtieġ li jżomm rekords dettaljati dwar ir-reazzjonijiet kuntrarji kollha suspettati li jseħħu jew fil-Komunità jew f'pajjiż terz.

Ħlief f'ċirkostanzi eċċezzjonali, dawn ir-reazzjonijiet għandhom ikunu komunikati elettronikament fil-forma ta' rapport skond il-linji gwida msemmija fl-Artikolu 106(1).

2. Id-detentur għandu jkun meħtieġ li jirrekordja r-reazzjonijiet kuntrarji kollha serji suspettati li jinġiebu għall-attenzjoni tiegħu mill-professjonista tal-kura tas-saħħa u biex jirrappurthom malajr lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li fit-territorju tiegħu jkun seħħ l-inċident, mhux aktar tard minn 15-il jum minn mindu jirċievi l-informazzjoni.

3. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jkun meħtieġ li jirrekordja u jirrapporta r-reazzjonijiet l-oħra kollha kuntrarji serji suspettati li jaqgħu taħt il-kriterji ta' notifikazzjoni skond il-linji gwida msemmija fl-Artikolu 106(1), li dwarhom huwa jkun raġonevolment mistenni li jkollu għarfien, minnufih, minghand l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li fit-territorju tagħha jkun seħħ l-inċident, u mhux aktar tard minn 15-il-jum minn mindu jirċievi l-informazzjoni.

4. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jassigura li r-reazzjonijiet kollha kuntrarji serji suspettati mhux mistennija u kull trasmissjoni suspettata permezz ta' prodott mediċinali ta' kull aġent

▼M4

infettuż li sseħħ fit-territorju ta' pajjiż terz jiġu rappurtati minnufih skond il-linji gwida msemmija fl-Artikolu 106(1), sabiex l-Agenzija u l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri li fihom il-prodott mediċinali jkun awtorizzat ikunu informati bihom, u mhux aktar tard minn 15-il jum minn mindu jirċievi l-informazzjoni.

5. B'deroga mill-paragrafi 2, 3 u 4, fil-każ ta' prodotti mediċinali li huma koperti bid-Direttiva 87/22/KEE jew li jkunu kwalifikaw għall-proċeduri stipulati fl-Artikoli 28 u 29 ta' din id-Direttiva jew li kienu s-suġġett ta' proċeduri taħt l-Artikoli 32, 33 u 34 ta' din id-Direttiva, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu wkoll jassigura li r-reazzjonijiet kuntarji kollha suspettati serji li jseħħu fil-Komunità jiġu rappurtati b'dak il-mod li jkunu aċċessibbli għall-Istat Membru ta' referenza jew għal kull awtorità kompetenti li taġixxi bħala Stat Membru ta' referenza. L-Istat Membru ta' referenza għandu jassumi r-responsabbiltà ta'l-analiżi u l-moniteraġġ ta' dawk ir-reazzjonijiet kuntrarji.

6. Sakemm ma jiġux stipulati ħtiġiet oħra bħala kondizzjoni għall-għoti ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing*, jew sussegwentement kif indikat fil-linji gwida msemmija fl-Artikolu 106(1), ir-rapporti tar-reazzjonijiet kuntrarji kollha għandhom ikunu sottomessi lill-awtoritajiet kompetenti fil-forma ta' rapport perjodiku aġġornat ta' sigurezza, minnufih fuq talba jew ta' l-anqas kull sitt xhur wara l-awtorizzazzjoni u sakemm it-tqegħid fis-suq. Rapporti perjodiċi aġġornati ta' sigurezza għandhom anki jintbagħtu minnufih fuq talba jew ta' l-anqas kull sitt xhur matul l-ewwel sentejn wara t-tqegħid inizjali fis-suq u darba fis-sena għas-sentejn ta' wara. Wara dan, ir-rapporti għandhom jintbagħtu f'intervalli ta' tlett snin, jew minnufih fuq talba.

Ir-rapporti perjodiċi aġġornati ta' sigurezza għandhom jinkludu valutazzjoni xjentifika tal-bilanċ riskju-benefiċċju tal-prodott mediċinali.

▼M7

7. Il-Kummissjoni tista' temenda paragrafu 6 fid-dawl ta' l-esperjenza miksuba fl-applikazzjoni tiegħu. Dik il-miżura, imfassla biex temenda elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva, hija adottata skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

▼M4

8. Wara l-għoti ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing*, id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* jista' jitlob l-emenda tal-perjodi msemmija fil-paragrafu 6 skond il-proċedura stabbilita bir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1084/2003 ([1]).

9. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* ma għandux jikkomunika informazzjoni li għandha x'taqsam ma ħassib ta' farmako-viġilanza lill-pubbliku ġenerali fir-rigward tal-prodott mediċinali awtorizzat tiegħu mingħajr notifikazzjoni minn qabel jew simultanja lill-awtorità kompetenti.

F'kull każ, id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandu jassigura li dik l-informazzjoni tkun prezentata oġġettivament u li ma tkunx tqarraq.

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha meħtieġa biex jassiguraw li detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* li jonqos milli jwettaq dawn l-obbligi ikun suġġett għal penali effettivi, proporzjonati u dissważivi.

Artikolu 105

1. L-Aġenzija, b'kollaborazzjoni ma' l-Istati Membri u l-Kummissjoni, għandha tistabbilixxi *network* ta' proċessar ta' *data* biex jiġi faċilitat l-iskambju ta' informazzjoni ta' farmako-viġilanza fir-rigward ta'

([1]) ĠU L 159, tas-27.6.2003, p. 1.

▼M4

prodotti mediċinali *marketed* fil-Komunità sabiex l-awtoriajiet kompetenti kollha jkunu jistgħu jaqsmu l-informazzjoni fl-istess waqt.

2. Meta jagħmlu użu min-*network* imsemmi fil-paragrafu 1, l-Istati Membri għandhom jassiguraw li r-rapporti ta' reazzjonijiet kuntrarji suspettati serji li jkunu seħħew fit-territorju tagħhom jsiru minnufih disponibbli lill-Aġenzija u lill-Istati Membri l-oħra, f'kull każ l-aktar tard fi żmien 15-il jum wara n-notifikazzjoni tagħhom.

3. L-Istati Membri għandhom jassiguraw li r-rapporti ta' reazzjonijiet kuntrarji suspettati serji li jkunu seħħew fit-territorju tagħhom jsiru disponibbli minnufih għad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*, u f'kull każ l-aktar tard fi żmien 15-il jum wara n-notifikazzjoni tagħhom.

Artikolu 106

1. Sabiex jiġi faċilitat l-iskambju ta' informazzjoni dwar farmako-viġilanza ġewwa l-Komunità, il-Kummissjoni, wara li tikkonsulta ma' l-Aġenzija, l-Istati Membri u partijiet interessati, għandha tfassal linji gwida dwar il-ġbir, verifika u prezentazzjoni tar-rapporti ta' reazzjoni kuntrarja, inklużi ħtiġiet tekniċi għall-iskambju elettroniku ta' informazzjoni dwar farmako-viġilanza skond il-formati miftehma internazzjonalment, u għandha tippublika referenza għat-terminoloġija medika miftehma internazzjonalment.

Waqt li jaġixxu skond il-linji gwida, d-detenturi ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandhom jużaw terminoloġija medika miftehma internazzjonalment għar-rappurtaġġta' reazzjonijiet kuntrarji.

Dawn il-linji gwida għandhom ikunu pubblikati fil-Volum 9 tar-Regoli li jirregolaw il-Prodotti Mediċinali fil-Komunità Ewropea u għandhom jieħdu kont tax-xogħol internazzjonali ta' armonizzazzjoni imwettaq fil-qasam tal-farmako-viġilanza.

2. Għall-interpretazzjoni tad-definizzjonijiet imsemmija fil-punti (11) sa (16) ta' l-Artikolu 1 u tal-prinċipji mniżżla f'dan it-Titolu, id-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* u l-awtoritajiet kompetenti għandhom isegwu l-linji gwida msemmija fil-paragrafu 1.

Artikolu 107

1. Fejn, bħala riżultat tal-valutazzjoni ta' *data* ta' farmako-viġilanza, Stat Membru jqis li awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandha tiġi sospiża, revokata jew varjata skond il-linji gwida imsemmija fl-Artikolu 106(1), huwa għandu minnufih jinforma lill-Aġenzija, lill-Istati Membri l-oħra u lid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing*.

2. Fejn tkun meħtieġa azzjoni urġenti għall-protezzjoni tas-saħħa pubblika, l-Istat membru konċernat jista' jissospendi l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* ta' prodott mediċinali, kemm-il darba l-Aġenzija, il-Kummissjoni u l-Istati Membri l-oħra jiġu informati mhux aktar tard mill-jum tax-xogħol ta' wara.

Fejn l-Aġenzija tiġi informata skond il-paragrafu 1 fir-rigward ta' sospensjonijiet u revoki, jew l-ewwel sub-paragrafu ta' dan il-paragrafu, l-Kumitat għandu jipprepara opinjoni f'limitu ta' żmien li għandu jiġi stabbilit skond l-urġenza tal-kwistjoni. Fir-rigward ta' varjazzjonijiet, il-Kumitat jista' fuq talba minn Stat Membru jipprepara opinjoni.

Waqt li taġixxi fuq il-bażi ta' din l-opinjoni, l-Kummissjoni tista' titlob lill-Istati Membri l-oħra kollha li fihom il-prodott ikun qiegħed jiġi *marketed* li jieħdu minnufih miżuri temporanji.

▼M7

Id-deċiżjoni rigward il-miżuri finali li jikkonċernaw dan il-prodott għandhom jiġu adottati skond il-proċedura amministrattiva msemmija fl-Artikolu 121(3).

▼M4

108. pants

Il-Kummissjoni għandha tadotta kwalunkwe emenda, li tista' tkun meħtieġa biex ikunu aġġornati d-dispożizzjonijiet ta' l-Artikoli 101 sa 107 biex jitqiesu l-progressi xjentifiċi u tekniċi. Dawk il-miżuri, maħsuba biex jemendaw elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva, għandhom ikunu adottati skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

▼B

TITOLU X

DISPOSIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR PRODOTTI MEDIĊINALI MIKSUBA MINN DEMM U PLAŻMA UMAN

▼M1

Artikolu 109

Għall-ġbir u t-testjar ta' demm tal-bniedem u plasma tal-bniedem, id-Direttiva 2002/98/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-27 ta' Jannar 2003 li tiddikjara livelli stabbiliti ta' kwalità u ta' sigurtà għall-ġbir, it-testjar, il-proċessar, il-ħażna u t-tqassim ta' demm tal-bniedem u komponenti tad-demm u li temenda id-Direttiva 2001/83/KE ([1]) għandha tgħodd.

▼B

Artikolu 110

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri meħtieġa biex jippromwovu fil-Komunità l-awto-suffiċjenza f'demm uman jew plażma umana. Għal dan il-għan, għandhom jinkoraġġixxu d-donazzjoni volontarja bla ħlas ta' demm u plażma u għandhom jieħdu l-miżuri meħtieġa biex jiżviluppaw il-produzzjoni u l-użu ta' prodotti miksuba minn demm uman jew plażma umana li jiġu minn donazzjonijiet volontarji bla ħlas. Għandhom jinnotifikaw lill-Kummissjoni b'dawn il- miżuri.

TITOLU XI

SORVELJANZA U SANZJONIJIET

Artikolu 111

▼M4

1. L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru konċernat għandha tassigura, permezz ta' spezzjonijiet ripetuti, u fejn meħtieġ spezzjonijiet għal għarrieda, u, fejn xieraq, billi titlob lil-Laboratorju Uffiċjali dwar il-Kontroll tal-Mediċini jew laboratorju nominat għal dak il-għan biex iwettaq testijiet fuq kampjuni, li l-ħtiġiet legali li jirregolaw il-prodotti mediċinali jkunu qed jiġu mħarsa.

L-awtorità kompetenti tista' wkoll twettaq spezzjonijiet għal għarrieda fuq il-post tal-manifatturi tas-sustanzi attivi wżati bħala materjali tal-bidu, jew fuq il-post ta' detenturi ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* kulmeta jkollha għaliex taħseb li jkun hemm raġunijiet biex tissuspetta non-konformità mal-prinċipji u l-linji gwida ta' prattika tajba ta' manifattura kif imsemmija fl-Artikolu 47. Dawn l-ispezzjonjiet jistgħu wkoll jitwettqu fuq it-talba ta' Stat Membru, il-Kummissjoni jew l-Aġenzija.

Sabiex jivverifika jekk id-*data* sottomessa sabiex jinkiseb ċertifikat ta' konformità tkunx tikkonforma mal-monografi tal-Farmakopea Ewropea, il-korp ta' *standardisation* tan-nomenklaturi u n-normi ta' kwalità skond

([1]) ĠU L 33, tat-8.2.2003, pġ. 30.

▼M4

it-tifsira tal-Konvenzjoni li għandha x'taqsam ma' l-elaborazzjoni tal-Farmakopea Ewropea ([1]) (Direttorat Ewropew għall-kwalità ta' Prodotti Mediċinali) jista' jitlob lill-Kummissjoni jew lill-Aġenzija biex theggeg spezzjoni bħal dik meta l-materjal tal-bidu konċernat huwa s-suġġett ta' monografu tal-Farmakopea Ewropea.

L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru konċernat tista' twettaq spezzjonijiet fuq manifattura ta' materjali tal-bidu fuq it-talba speċifika tal-manifattur innifsu.

Dawk l-ispezzjonijiet għandhom jitwettqu minn uffiċjali li jirrappreżentaw l-awtorità kompetenti li għandu jkollhom is-setgħa li:

(a) jispezzjonaw l-istabbilimenti li jimmanifatturaw jew dawk kummerċjali ta' manifatturi ta' prodotti mediċinali jew ta' sustanzi attivi wżati bħala materjali tal-bidu, u kull laboratorji impjegati mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-manifattura biex iwettqu verifiki skond l-Artikolu 20;

(b) jieħdu kampjuni inklużi bil-ħsieb li jitwettqu testijiet indipendenti minn Laboratorju Uffiċjali tal-Kontroll tal-Mediċini jew laboratorju maħtur għal dak il-għan minn Stat Membru;

(ċ) jeżaminaw kull dokument li għandu x'jaqsam ma' l-għan ta' l-ispezzjoni, bla ħsara għad-disposizzjonijiet fis-seħħ fl-Istati Membri fil-21 ta' Mejju 1975 li jqiegħdu restrizzjonijiet fuq dawn is-setgħat fir-rigward tad-deskrizzjoni tal-metodu tal-manifattura;

(d) jispezzjonnaw il-bini, rekords u dokumenti ta' detenturi ta' awtorizzazzjonijiet għall-*marketing* jew kull ditta impjegata mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* biex twettaq l-attivitajiet deskritti fit-Titolu IX, u b'mod partikolari l-Artikoli 103 u 104.

▼B

2. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li l-proċessi użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali immunoloġiċi jkunu validati kif imiss u jżommu konsistenza minn lott għal-lott.

▼M4

3. Wara kull spezzjoni kif imsemmija fil-paragrafu 1, l-uffiċjali li jirrapprezentaw lill-awtorità kompetenti għandhom jirrappurtaw dwar jekk il-manifattur jikkonformax mal-prinċipji u l-linji gwida ta' prattika tajba ta' manifattura stabbiliti fl-Artikolu 47 jew, fejn xieraq, mal-ħtiġiet stipulati fl-Artikoli 101 sa 108. Il-kontenut ta' dawk ir-rapporti għandu jiġi komunikat lill-manifattur jew lid-dtentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* li lilu tkun saret l-ispezzjoni.

4. Mingħajr preġudizzju għal xi arranġamenti li jistgħu jkunu ġew konklużi bejn il-Komunità u pajjiżi terzi, Stat Membru, il-Kummissjoni jew l-Aġenzija jistgħu jeħtieġu li manifattur stabbilit f'pajjiż terz jissottometti ruħu għal spezzjoni kif imsemmija fil-paragrafu 1.

5. Fi żmien 90 jum minn spezzjoni kif imsemmija fil-paragrafu 1, għandu jinħareġ ċertifikat ta' prattika ta' manifattura tajba lill-manifattur jekk ir-riżultat ta' l-ispezzjoni jkun juri li l-manifattur jikkonforma mal-prinċipji u linji gwida ta' prattika ta' manifattura tajba kif previst bil-leġislazzjoni tal-Komunità.

Jekk l-ispezzjonijiet jitwettqu bħala parti mill-proċedura ta' ċertifikazzjoni għall-monografi tal-Farmakopea Ewropea, għandhu jitfassal ċertifikat.

6. L-Istati Membri għandhom idaħħlu ċ-ċertifikati ta' prattika tajba ta' manifattura li huma joħorġu f'*database* tal-Komunità amministrata mill-Aġenzija għan-nom tal-Komunità.

7. Jekk ir-riżultat ta' l-ispezzjoni kif imsemmi fil-paragrafu 1 ikun li l-manifattura ma jikkonformax mal-prinċipji u l-linji gwida ta' prattika

([1]) ĠU L 158, tal-25.6.1994, p. 19.

▼M4

tajba ta' manifattura kif prevista bil-leġislazzjoni tal-Komunità, l-informazzjoni għandha tiddaħħal fid-*database* tal-Komunità imsemmija fil-paragrafu 6.

▼B

Artikolu 112

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali u, meta approprjat, dak li għandu l-awtorizzazzjoni tal-manifattura, juru evidenza tal-kontrolli magħmula fuq il-prodott mediċinali u/jew l-ingredjenti u l-kontrolli magħmula fi stadji intermedarji tal-proċess tal-manifattura, skond il-metodi stabbiliti fl-Artikolu 8(3)(h).

Artikolu 113

Għall-għan li jkun implimentat l-Artikolu 112, l-Istati Membri jistgħu jitolbu lill-manufatturi ta' prodotti immunoloġiċi biex jibagħtu lill-awtorità kompetenti kopji tar-rapporti kollha ta' kontroll iffirmati minn persuna kkwalifikata skond l-Artikolu 51.

Artikolu 114

1. Meta jidhirlu li jkun meħtieġ fl-interess tas-saħħa pubblika, Stat Membru jista' jitlob lil dak li għandu awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq:

— vaċċini ħajjin,

— prodotti mediċinali immunoloġiċi użati fl-immunizzazzjoni primarja ta' tfal jew gruppi oħra fir-riskju,

— prodotti mediċinali immunoloġiċi użati fi programmi ta' immunizzazzjoni tas-saħħa pubblika,

— prodotti mediċinali immunoloġiċi ġodda jew prodotti mediċinali immunoloġiċi magħmula bl-użu ta' teknoloġiji ġodda jew mibdula jew ġodda għal xi produttur partikolari, waqt perjodu transitorju normalment speċifikat fl-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq,

biex jibgħat kampjuni minn kull lott tal-konsenja u/jew il-prodott mediċinali għal eżami ►M4 minn Laboratorju Uffiċjali għall-Kontroll tal-Mediċini jew laboratorju li Stat Membru jkun innomina għal dak il-għan ◄ qabel ma joħroġ fuq is-suq ħlief jekk, fil-każ ta' lott prodott fi Stat Membru ieħor, l-awtorità kompetenti ta' dak l-Istat Membru tkun eżaminat minn qabel il-lott in kwistjoni u ddikjarat li hu konformi ma' l-ispeċifikazzjonijiet approvati. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li eżami bħal dan ikun mitmum fi żmien 60 jum mill-wasla tal-kampjuni.

2. Meta, fl-interessi tas-saħħa pubblika, il-liġijiet ta' l-Istati Membri jiddisponu għal dan, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali miksuba minn demm uman jew plażma umana biex jibgħat kampjuni minn kull lott tal-konsenja u/jew il-prodott mediċinali għal eżami ►M4 minn Laboratorju Uffiċjali għall-Kontroll tal-Mediċini jew laboratorju li Stat Membru jkun innomina għal dak il-għan ◄ qabel ma joħroġ għal ċirkolazzjoni libera, sakemm l-awtoritajiet kompetenti ta' dak l-Istat Membru ma jkunux minn qabel eżaminaw il-lott in kwistjoni u ddikjarawh li hu konformi ma' l-ispeċifikazzjonijiet approvati. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li kull eżami bħal dan ikun mitmum fi żmien 60 jum mill-wasla tal-kampjuni.

▼B

Artikolu 115

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha meħtieġa biex jiżguraw li l-proċessi ta' manifattura u purifikazzjoni użati fil-preparazzjoni ta' prodotti mediċinali miksuba minn demm uman jew plażma umana jkunu validati sew, jilħqu konsistenza minn lott għal lott u jiggarantixxu, sa fejn jippermetti l-istat tat-teknoloġija, li ma hemm ebda kontaminazzjoni virali speċifika. Għal dan il-għan il-manifatturi għandhom jinnotifikaw lill-awtoritajiet kompetenti dwar il-metodu użat biex jitnaqqas jew jinqered kull virus patoġeniku li jista' jkun trasmess minn prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plażma umana. L-awtorità kompetenti tista' tibgħat kampjuni tal-konsenja u/jew tal-prodott mediċinali għall-ittestjar minn laboratorju ta' l-Istat jew laboratorju mgħammar għal dak il-għan, jew waqt l-eżami ta' l-applikazzjoni skond l-Artikolu 19, jew wara li tkun ingħatat awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

▼M4

Artikolu 116

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jissospendu, jirrevokaw, jirtiraw jew ivarjaw awtorizzazzjoni għall-*marketing* jekk ikun hemm il-fehma li l-prodott huwa ta' ħsara taħt kondizzjonijiet normali ta' użu, jew li jkollu nieqsa effikaċja terapewtika, jew li l-bilanċ riskju/benefiċċju ma jkunx pożittiv taħt il-kondizzjonijiet normali ta' użu, jew li l-komposizzjoni kwalitattiva jew kwantitattiva tiegħu ma tiġix dikjarata. L-effikaċja terapewtika tkun nieqsa meta jiġi konkluż li ma jkunux jistgħu jinkisbu riżultati terapewtiċi mill-prodott mediċinali.

Awtorizzazzjoni għandha wkoll tiġi sospiża, revokata, irtirata jew varjata fejn id-dettalji li jsostnu l-applikazzjoni kif previst fl-Artikolu 8 jew l-Artikoli 10, 10a, 10b, 10ċ u 11 ikunu inkorretti jew ma jkunux ġew emendati skond l-Artikolu 23, jew fejn il-kontrolli msemmija fl-Artikolu 112 ma jkunux twettqu.

▼B

Artikolu 117

▼M4

1. Mingħajr preġudizzju għall-miżuri previsti fl-Artikolu 116, l-Istati Membri għandhom jieħdu l-passi kollha xierqa biex jassiguraw li l-provvista tal-prodott mediċinali hija projbita u l-prodott mediċinali jigi rtirat mis-suq, ikun hemm il-fehma li:

(a) il-prodott mediċinali huwa ta' ħsara taħt kondizzjonijiet normali ta' użu; jew

(b) ikollu nieqsa l-effiċjenza terapewtika; jew

(ċ) il-bilanċ benefiċċju-riskju ma jkunx favorevoli taħt il-kondizzjonijiet awtorizzati ta' użu; jew

(d) il-komposizzjoni kwalitattiva jew kwantitattiva mhix kif dikjarata; jew

(e) il-kontrolli fuq il-prodott mediċinali u/jew fuq l-ingredjenti u l-kontrolli fi stadju intermedjarju tal-proċess ta' manifattura ma jkunux twettqu jew jekk xi ħtieġa jew obbligu ieħor li għandu x'jaqsam ma' l-għoti ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* ma jkunx tħares.

▼B

2. L-awtorità kompetenti tista' tillimita l-projbizzjoni għall-forniment tal-prodott, jew l-irtirar tiegħu mis-suq, għal dawk il-lottijiet li huma s-suġġett ta' tilwima.

▼B

Artikolu 118

1. L-awtorità kompetenti għandha tissospendi jew tirtira l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għal xi kategorija ta' preparazzjonijiet jew għall-preparazzjonijiet kollha fejn xi waħda mill-ħtiġiet stabbiliti fl-Artikolu 41 ma tibqgħax tiġi osservata.

2. Barra mill-miżuri speċifikati fl-Artikolu 117, l-awtorità kompetenti tista' tissospendi l-manifattura jew l-importazzjonijiet ta' prodotti mediċinali ġejjin minn pajjiżi terzi, jew tissospendi jew tirtira l-awtorizzazzjoni tal-manifattura għal xi kategorija ta' preparazzjonijiet jew għall-preparazzjonijiet kollha fejn l-Artikoli 42, 46, 51 u 112 mhumiex imħarsa.

▼M4

Artikolu 119

Id-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu għandhom jgħoddu għal prodotti mediċinali omeopatiċi.

▼B

TITOLU XII

KUMITAT PERMANENTI

▼M7

Artikolu 120

Il-Kummissjoni għandha tadotta l-emendi meħtieġa biex tadatta l-anness I għall-progressi xjentifiċi u tekniċi. Dawk il-miżuri, maħsuba biex jemendaw elementi mhux essenzjali ta' din id-Direttiva, għandhom ikunu adottati skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 121(2a).

▼M4

Artikolu 121

1. Il-Kummissjoni għandha tkun megħjuna minn Kumitat Permanenti dwar Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem, hawnhekk iżjed "l quddiem imsejjaħ"; il-Kumitat Permanenti' fil-kompitu li jadatta għall-progress tekniku d-direttivi dwar it-tneħħija ta' ostakoli tekniċi għall-kummerċ fis-settur tal-prodotti mediċinali.

2. Meta ssir referenza għal dan il-paragrafu, l-Artikoli 5 u 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandhom japplikaw, waqt li jittieħed kont tad-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 8 tagħha.

Il-perjodu stipulat fl-Artikolu 5(6) tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandu jiġi fissat bħala wieħed ta' tlett xhur.

▼M7

2(a). Fejn issir referenza għal dan il-paragrafu, għandhom japplikaw l-Artikolu 5a (1) sa (4), u l-Artikolu 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE, filwaqt li jittieħed kont tad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 8 tagħha.

▼M4

3. Meta ssir referenza għal dan il-paragrafu, l-Artikoli 4 u 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandhom japplikaw, waqt li jittieħed kont tad-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 8 tagħha.

Il-perjodu stipulat fl-Artikolu 4(3) tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandu jkun iffissat bħala wieħed ta' xahar.

▼M7

4. Ir-regoli ta' proċedura tal-Kumitat Permanenti għandhom ikunu ppublikati.

▼B

TITOLU XIII

DISPOSIZZJONIJIET ĠENERALI

▼M4

Artikolu 122

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jassiguraw li l-awtoritajiet kompetenti konċernati jikkomunikaw lil xulxin dik l-informazzjoni hekk li hija adattata li tiggarantixxi li l-ħtiġiet imqegħda fuq l-awtorizzazzjonijiet imsemmija fl-Artikoli 40 u 77, dwar iċ-ċertifikati msemmija fl-Artikolu 111(5) jew dwar l-awtorizzazzjonijiet għall-*marketing* ikunu mħarsa.

2. Fuq talba raġunata, l-Istati Membri għandhom minnufih jikkomunikaw ir-rapporti msemmija fl-Artikolu 111(3) lill-awtoritajiet kompetenti ta' Stat Membru ieħor.

3. Il-konklużjonijiet milħuqa skond l-Artikolu 111(1) għandhom ikunu validi fil-Komunità kollha.

Iżda, f'każijiet eċċezzjonali, jekk Stat Membru ma jkunx jista', għal raġunijiet li għandhom x'jaqsmu ma' saħħa pubblika, li jaċċettaw il-konklużjonijiet milħuqa wara spezzjoni taħt l-Artikolu 111(1), dak l-Istat Membru għandu minnufih jinforma lill-Kummissjoni u lill-Aġenzija. L-Aġenzija għandha tinforma lill-Istati Membri konċernati.

Meta l-Kummissjoni tiġi infurmata b'dawn id-diverġenzi ta' opinjoni, hija tista', wara li tikkonsulta l-Istati Membri konċernati, titlob lill-ispettur li jkun wettaq l-ispezzjoni oriġinali li jwettaq spezzjoni ġdida; l-ispettur jista' jkun akkumpanjat minn żewġ spetturi oħra minn Stati Membri li ma humiex partijiet għan-nuqqas ta' qbil.

▼B

Artikolu 123

1. Kull Stat Membru għandu jieħu l-miżuri xierqa kollha biex jiżgura li deċiżjonijiet li jawtorizzaw tqegħid fis-suq, li jirrifjutaw jew jirtiraw awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, li jikkanċellaw deċiżjoni li tirrifjuta jew tirtira awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, li tipprojbixxi l-provvista, jew li tirtira prodott mis-suq, flimkien mar-raġunijiet li fuqhom deċiżjonijiet bħal dawn ikunu bbażati, jinġiebu għall-attenzjoni ta' l-Aġenzija minnufih.

2. Id-detentur ta awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jkun obbligat li jinnotifika lill-Istati Membri minnufih dwar kull azzjoni li jieħu biex jissospendi t-tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali jew li jirtira prodott mediċinali mis-suq, flimkien mar-raġunijiet għal dik l-azzjoni jekk din ta' l-aħħar tikkonċerna l-effikaċja ta' prodott mediċinali jew il-protezzjoni tas-saħħa pubblika. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li din l-informazzjoni tinġieb għall-attenzjoni ta' l-Aġenzija.

3. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-informazzjoni approprjata dwar azzjoni meħuda skond il-paragrafi 1 u 2 li tista' taffettwa l-protezzjoni tas-saħħa pubblika f'pajjiżi terzi tkun minnufih miġjuba għall-attenzjoni ta' l-Għaqda Dinjija tas-Saħħa, b'kopja lill-Aġenzija.

4. Il-Kummissjoni għandha tippubblika lista kull sena tal-prodotti mediċinali li huma projbiti fil-Komunità.

Artikolu 124

L-Istati Membri għandhom jikkomunikaw lil xulxin l-informazzjoni kollha meħtieġa biex jiggarantixxu l-kwalità u s-sigurtà tal-prodotti mediċinali omeopatiċi manufatturati u mqegħda fis-suq ta' ġol-Komu-

▼B

nità, u b'mod partikolari l-informazzjoni msemmija fl-Artikoli 122 u 123.

Artikolu 125

Kull deċiżjoni msemmija f'din id-Direttiva li tkun meħuda mill-awtorità kompetenti ta' Stat Membru għandha tagħti fid-dettall ir-raġunijiet li fuqhom tkun ibbażata.

Din id-deċiżjoni għandha tkun imwassla lil parti konċernata, flimkien ma' informazzjoni dwar ir-rikors disponibbli għaliha taħt il-liġijiet fis-seħħ u l-limitu ta' żmien disponibbli għall-aċċess għal dak ir-rikors.

▼M4

Id-deċiżjonijiet li tingħata jew li tiġi revokata awtorizzazzjoni għall-*marketing* għandhom jsiru pubblikament disponibbli.

▼B

Artikolu 126

Awtorizzazzjoni biex jitqiegħed fis-suq prodott mediċinali m'għandhiex tkun rifjutata, sospiża jew irtirata ħlief fuq kriterji stabbiliti minn din id-Direttiva.

L-ebda deċiżjoni dwar sospensjoni ta' manifattura jew importazzjoni ta' prodotti mediċinali minn pajjiżi terzi, projbizzjoni ta' provvista jew irtirar mis-suq ta' prodott mediċinali ma tista' tittieħed ħlief għal raġunijiet imsemmija fl-Artikoli 117 u 118.

▼M4

Artikolu 126a

1. Fin-nuqqas ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing* jew ta' applikazzjoni pendenti għal prodott mediċinali awtorizzat fi Stat Membru ieħor skond din id-Direttiva, Stat Membru jista' għal raġunijiet ġustifikati ta' saħħa pubblika jawtorizza t-tqegħid fis-suq ta' l-imsemmi prodott mediċinali.

2. Fejn Stat Membru jutilizza din il-possibbiltà, huwa għandu jadotta l-miżuri meħtieġa sabiex jassigura li l-ħtiġiet ta' din id-Direttiva jiġu mħarsa, b'mod partikolari dawk imsemmija fit-Titoli V, VI, VIII, IX u XI.

3. Qabel ma tingħata awtorizzazzjoni bħal dik Stat Membru għandu:

(a) jinnotifika lid-detentur ta' awtorizzazzjoni għall-*marketing*, fl-Istat Membru li fih il-prodott mediċinali konċernat huwa awtorizzat, bil-proposta li tingħata awtorizzazzjoni skond dan l-Artikolu fir-rigward tal-prodott konċernat; u

(b) jitlob lill-awtorità kompetenti f'dak l-Istat biex tforni kopja tar-rapport ta' stima msemmi fl-Artikolu 21(4) u ta' l-awtorizzazzjoni għall-*marketing* fis-seħħ fir-rigward ta' l-imsemmi prodott mediċinali.

4. Il-Kummissjoni għandha tistabbilixxi reġistru pubblikament aċċessibbli ta' prodotti mediċinali awtorizzati skond il-paragrafu 1. L-Istati Membri għandhom jinnotifikaw lill-Kummissjoni jekk xi prodott mediċinali jiġi awtorizzat, jew jieqaf milli jibqa awtorizzat, skond il-paragrafu 1, inkluż l-isem jew l-isem korporat u l-indirizz permanenti tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni. Il-Kummissjoni għandha hekk temenda r-reġistru ta' prodotti oriġinali u tagħmel dan ir-reġistru disponibbli fuq il-*website* tagħha.

5. Mhux aktar tard mit-30 ta' April 2008, il-Kummissjoni għandha tipprezenta rapport lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill dwar l-appli-

▼M4

kazzjoni ta' din id-disposizzjoni bil-ħsieb li tipproponi kull emenda meħtieġa.

Artikolu 126b

Sabiex tiġi garantita l-indipendenza u t-trasparenza, l-Istati Membri għandhom jassiguraw li l-membri tal-persunal ta' l-awtorità kompetenti responsabbli għall-għoti ta' awtorizzazzjonijiet, relaturi u esperti konċernati ma' l-awtorizzazzjoni u sorveljanza ta' prodotti mediċinali ma jkollhom ebda interessi finanzjarji jew interessi oħra fl-industrija farmaċewtika li tista' teffettwa l-imparzjalità tagħhom. Dawn il-persuni għandhom jagħmlu dikjarazzjoni ta' kull sena dwar l-interessi finanzjarji tagħhom.

B'żieda, l-Istati membri għandhom jassiguraw li l-awtorità kompetenti tagħmel pubblikament aċċessibbli r-regoli tagħha ta' proċedura u dawk tal-kumitati tagħha, aġendi għal-laqgħat tagħha u r-rekords tal-laqgħat tagħha, akkumpanjati bid-deċiżjonijiet meħuda, dettalji tal-voti u spjegazzjonijiet tal-voti, inklużi opinjonijiet ta' minoranza.

▼B

Artikolu 127

1. Fuq talba tal-manifattur, l-esportatur jew l-awtoritajiet ta' pajjiż terz importatur, l-Istati Membri għandhom jiċċertifikaw li produttur ta' prodotti mediċinali jkollu f'idejh l-awtorizzazzjoni tal-manifattura. Meta joħorġu dawn iċ-ċertifikati l-Istati Membri għandhom iħarsu l-kondizzjonijiet li ġejjin:

(a) għandhom jirrispettaw l-arranġamenti amministrattivi korrenti ta' l-Għaqda Dinjija tas-Saħħa;

(b) għall-prodotti mediċinali maħsuba għall-esportazzjoni li huma diġa awtorizzati fit-territorju tagħhom, għandhom jipprovdu is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kif approvat skond l-Artikolu 21.

2. Meta l-manifattur ma jkollux awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq hu għandu jagħti lill-awtoritajiet risponsabbli biex jistabbilixxu ċ-ċertifikat imsemmi f'paragrafu 1, dikjarazzjoni li tispjega għaliex l-ebda awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ma hi disponibli.

▼M4

Artikolu 127a

Fejn prodott mediċinali għandu jiġi awtorizzat skond ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 u l-Kumitat Xjentifiku fl-opinjoni tiegħu jirreferi għal kondizzjonijiet rakkomandati jew restrizzjonijiet fir-rigward ta' l-użu fiż-żgur u effettiv tal-prodott mediċinali kif previst fl-Artikolu 9(4)(c) ta' dak ir-Regolament, deċiżjoni indirizzata lill-Istati Membri għandha tiġi adottata skond il-proċedura prevista fl-Artikoli 33 u 34 ta' din id-Direttiva, għall-implimentazzjoni ta' dawk il-kondizzjonijiet jew restrizzjonijiet.

Artikolu 127b

L-Istati Membri għandhom jassiguraw li sistemi xierqa ta' kollezzjoni ikunu mħaddma għal prodotti mediċinali li ma jkunux intużaw jew li jkunu skadew.

▼B

TITOLU XIV

DISPOSIZZJONIJIET FINALI

Artikolu 128

Id-Direttivi 65/65/KEE, 75/318/KEE, 75/319/KEE, 89/342/KEE, 89/343/KEE, 89/381/KEE, 92/25/KEE, 92/26/KEE, 92/27/KEE, 92/28/KEE u 92/73/KEE, emendati bid-Direttivi msemmija fl-Anness II, Parti A, huma mħassra, bla ħsara għall-obbligi ta' l-Istati Membri dwar il-limiti ta' żmien għall-implimentazzjoni stabbiliti fl-Anness II, Parti B.

Referenzi magħmula għad-Direttivi mħassra għandhom jinftiehmu bħala referenzi għal din id-Direttiva u għandhom jinqraw skond it-tabella ta' korrelazzjoni fl-Anness III.

Artikolu 129

Din id-Direttiva tidħol fis-seħħ fl-għoxrin jum wara li tkun ġiet ippubblikata fil-*Ġurnal Uffiċjali tal-Komunitàajiet Ewropej*.

Artikolu 130

Din id-Direttiva hija indirizzata lill-Istati Membri.

▼M2

ANNESS I

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

TABELLA TAL-KONTENUT

Introduzzjoni u prinċipji ġenerali . . . . .

Parti I: Ħtiġiet standardizzati ta' *dossier* għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq . . . . .

1. Modulu 1: Informazzjoni amministrattiva . . . . .

1.1. Tabella tal-kontenut . . . . .

1.2. Formola ta' applikazzjoni . . . . .

1.3. Ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi, l-ittikkettar u l-fuljett tal-pakkett tal-prodott. . . . . .

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

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

1.3.3. Mudelli u kampjuni. . . . . .

1.3.4. Ġabriet fil-qosor ta' karatteristiċi tal-prodotti diġà approvati fl-Istati Membri. . . . . .

1.4. Informazzjoni dwar l-esperti . . . . .

1.5. Ħtiġiet speċifiċi għat-tipi differenti ta' applikazzjonijiet . . . . .

1.6. Stima ambjentali tar-riskju . . . . .

2. Modulu 2: Ġabriet fil-qosor . . . . .

2.1. Tabella ġenerali tal-kontenut . . . . .

2.2. Introduzzjoni . . . . .

2.3. Ġabra ġenerali fil-qosor tal-kwalità . . . . .

2.4. Kompendju mhux kliniku . . . . .

2.5. Kompendju kliniku . . . . .

2.6. Ġabra fil-qosor mhux klinika . . . . .

2.7. Ġabra fil-qosor klinika . . . . .

3. Modulu 3: Informazzjoni kimika, farmàewtika u bijoloġika għal prodotti mediċinali li jikkontjenu sustanzi attivi kimiċi u/jew bijoloġiċi . . . . .

3.1. Format u presentazzjoni . . . . .

3.2. Kontenut: prinċipji u ħtiġiet bażiċi . . . . .

3.2.1. Sustanza(i) attiva(i) . . . . .

3.2.1.1. Informazzjoni ġenerali u informazzjoni li tirrelata għall-bidu u għal materjali mhux ipproċessati . . . . .

3.2.1.2. Il-proċess ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza(i) attivi . . . . .

3.2.1.3. Il-Karatterizzazzjoni tas-sustanza(i) attiva(i) . . . . .

3.2.1.4. Il-Kontroll ta' sustanza(i) attiva(i) . . . . .

3.2.1.5. *Standards* jew materjali ta' referenza . . . . .

3.2.1.6. Il-kontenitur u s-sistema ta' għluq tas-sustanza attiva . . . . .

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

3.2.2. Il-Prodott mediċinali lest . . . . .

3.2.2.1. Deskrizzjoni u komposizzjoni tal-prodott mediċinali lest . . . . .

3.2.2.2. Żvilupp farmaċewtiku . . . . .

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

3.2.2.4. Il-Kontroll ta' eċċipjenti . . . . .

3.2.2.5. Il-Kontroll tal-prodott mediċinali lest . . . . .

3.2.2.6. *Standards* jew materjali ta' referenza . . . . .

3.2.2.7. Il-Kontenitur jew l-għluq tal-prodott mediċinali lest . . . . .

3.2.2.8. L-Istabilità tal-prodott mediċinali lest . . . . .

4. Modulu 4: Rapporti mhux kliniċi . . . . .

4.1. Format u Presentazzjoni . . . . .

4.2. Kontenut: prinċipji u ħtiġiet bażiċi . . . . .

4.2.1. Farmakoloġija . . . . .

▼M2

4.2.2. Farmakokinetika . . . .
4.2.3. Tossikoloġija . . . .

5. Modulu 5: Rapporti ta' studju kliniku . . . .
5.1. Format u Presentazzjoni . . . .
5.2. Kontenut: prinċipji u ħtiġiet bażiċi . . . .
5.2.1. Rapporti ta' studji bijofarmaċewtiċi . . . .
5.2.2. Rapporti ta' studji pertinenti għal farmakokinetika bl-użu ta' bio-materjali umani . . . .
5.2.3. Rapporti ta' studji umani farmakokinetiċi . . . .
5.2.4. Rapporti ta' studji umani farmakodinamiċi . . . .
5.2.5. Rapporti ta' studji ta' effiċjenza u sigurtà . . . .
5.2.5.1. Rapporti ta' Studju ta' Studji Kliniċi Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Mitluba . . . .
5.2.5.2. Rapporti ta' studju ta' studji kliniċi mhux kontrollati ta' analiżi ta' *data* minn iktar minn studju wieħed u rapporti oħra kliniċi ta' studju . . . .
5.2.6. Rapporti ta' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq . . . .
5.2.7. Formoli ta' rapporti tal-każijiet u elenki individwali ta' patenti . . . .

Parti II: *Dossiers* u ħtiġiet speċifiċi ta' awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq . . . .
1. Użu mediċinali stabbilit sewwa . . . .
2. Prodotti mediċinali essenzjalment simili . . . .
3. *Data* addizzjonali meħtieġa f'sitwazzjonijiet speċifiċi . . . .
4. Prodotti mediċinali bijoloġiċi simili . . . .
5. Prodotti mediċinali b'kombinazzjoni fissa . . . .
6. Dokumentazzjoni għal applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali . . . .
7. Applikazzjonijiet imħallta għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq . . . .

Parti III: Prodotti mediċinali partikolari . . . .
1. Prodotti mediċinali bijoloġiċi . . . .
1.1. Prodott mediċinali derivat mill-plażma . . . .
1.2. Tilqim. . . . .

2. Radju farmaċewtiċi u prekursuri . . . .
2.1. Radju farmaċewtiċi . . . .
2.2. Prekursuri ta' radjufarmaċewtiċi għal skopijiet ta' ttikkettar bir-radju . . . .

3. Prodotti mediċinali omeopatiċi . . . .
4. Prodotti mediċinali erbali . . . .
5. Prodotti mediċinali orfani . . . .

Parti IV: Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata . . . .
1. Prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni (umani u eteroġeniċi) . . . .
1.1. Diversità ta' prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni . . . .
1.2. Ħtiġiet speċifiċi li jirrigwardaw il-modulu 3 . . . .

2. Prodotti mediċinali ta' terapija somatika taċ-ċelloli (umani u eteroġeniċi) . . . .
3. Ħtiġiet speċifiċi għal prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni u għal terapija somatika taċ-ċelloli (umani u eteroġeniċi) li jirrigwardaw il-Moduli 4 u 5 . . . .
3.1. Modulu 4 . . . .
3.2. Modulu 5 . . . .
3.2.1. Studji ta' farmakoloġija umana u ta' effiċjenza . . . .
3.2.2. Sigurtà . . . .

4. Dikjarazzjoni speċifika dwar Prodotti Mediċinali ta' Xenotrapjant . . . .

Introduzzjoni u prinċipji ġenerali

(1) Id-dettalji u d-dokumenti li jakkumpanjaw applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq skond l-Artikoli 8 u 10 (1) għandhom jiġu

▼M2

ppreżentati skond il-ħtiġiet stabbiliti f'dan l-Anness u għandhom isegwu l-gwida ppubblikata mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, Volum 2 B, Modifika lil applikanti, Prodotti Mediċinali għall-użu mill-Bniedem, Prezentazzjoni u kontenut tad-*dossier*, Dokument Tekniku Komuni (DTK).

(2) Id-dettalji u d-dokumenti g]andhom jiġu ppreżentati bħala ħames moduli: Modulu 12 jipprovdi *data* speċifika amministrattiva tal-Komunità Ewropea; Modulu 2 jipprovdi sommarji ta' kwalità, mhux kliniċi u kliniċi, Modulu 3 jipprovdi informazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika, Modulu 4 jipprovdi rapporti mhux kliniċi u Modulu 5 jipprovdi rapporti kliniċi ta' studju. Din il-preżentazzjoni timplimenta format komuni għar-reġjuni kollha ICH ([1]) (Komunità Ewropea, l-Istati Uniti ta' l-Amerka, il-Ġappun). Dawn il-ħames Moduli għandhom jiġu ppreżentati strettament skond il-format, il-kontenut u s-sitema ta' enumerazzjoni delineata fid-dettalji fil-Volum 2B tan-Notifika lil Applikanti msemmija fuq.

(3) Il-preżentazzjoni DTK tal-Komunità Ewropea hija applikabbli għat-tipi kollha ta' applikazzjonijiet għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq irrispettivament mill-proċedura li għandha tiġi applikata (jiġifieri rikonoxximent ċentralizzat, reċiproku jew nazzjonali) u minn jekk humiex ibbażati fuq applikazzjoni kompleta jew imqassra. Hija wkoll applikabbli għat-tipi kollha ta' prodotti inklużi entitajiet kimiċi ġodda (EKĠ), radjufarmaċewtiċi, derivattivi tal-plażma, tilqim, prodotti mediċinali erbali, eċċ.

(4) Meta jiġi assemblat *dossier* għal applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, applikanti għandhom ukoll jieħdu kont tal-linji gwida xjentifiċi li jirrelataw għall-kwalità, is-sigurtà u l-effiċjenza ta' prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem kif adottatti mill-Kumitat għal Prodotti Mediċinali ta Proprjetà (CPMP) u ppubblikati mill-Kummissjoni fil-volumi differenti tar-Regoli li jirregolaw il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea.

(5) Fir-rigward tal-parti ta' kwalità (kimika, farmaċewtika u bijoloġika) tad-*dossier,* il-monografi kollha inklużi monografi ġenerali u kapitoli ġenerali tal-Farmakopeja Ewropea huma applikabbli.

(6) Il-proċess ta' fabbrikazzjoni għandu jikkonforma mal-ħtiġet tad-Direttiva tal-Kummissjoni 91/356/KEE li jistabilixxu l-prinċipji u l-linji gwida ta' Prattika Tajba ta' Fabbrikazzjoni (GMP) għal prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem ([2]) u mal-prinċipji u l-linji gwida dwar GMP, ippubblikati mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, Volum 4.

(7) L-informazzjoni kollha, li hija rilevanti għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali kkonċernat, għandha tiġi inkluża fl-applikazzjoni, kemm jekk favorevoli kemm jekk mhux favorevoli għallprodott. B'mod partikolari, id-dettallji kollha rilevanti ghandhom jingħataw dwar kwalunkwe test jew prova klinika farmakotossikoloġika inkomplet jew abbandunat li jirrelata għall-prodott mediċinali u/jew provi kompletati li jikkonċernaw indikazzjonijiet terapewtiċi mhux koperti mill-applikazzjoni.

(8) Il-provi kliniċi kollha, mmexxija fil-Komunità Ewropea, għandhom jikkonformaw mal-ħtiġiet tad-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, tar-regolamenti u tad-disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prattika klinika tajba fit-tmexxija ta' provi kliniċi dwar prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ([3]). Għandu jittieħed kont tagħhom tul l-istima ta' applikazzjoni, provi kliniċi mwettqa barra l-Komunità Ewropea, li jirrelataw għal prodotti mediċinali intiżi sabiex jintużaw fil-Komunità Ewropea, għandhom jiġu ddiżinjati, implimentati u rrappurtati dwar liema prattika klinika tajba u prinċipji etiċi huma kkonċernati, abbażi ta' prinċipji, li huma ekwivalenti għad-disposizzjonjiet tad-Direttiva 2001/20/KE. Għandhom jitwettqu skond il-prinċipji etiċi li huma riflessi, per eżempju, fid-Dikjarazzjoni ta' Ħelsinki.

([1]) Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni ta' Ħtiġiet Tekniċi għal reġistrazzjoni ta' Farmaċewtiċi għal Użu mill-Bniedem.
([2]) ĠU L 193, tas-17.7.1991, p. 30.
([3]) ĠU L 121, ta' l-1.5.2001, p. 34.

▼M2

(9) Studji mhux kliniċi (farmakotossikoloġiċi) għandhom jitwettqu in konformità mad-disposizzjonijiet relatati għal Prattika Laboratorja Tajba stabbiliti fid-Direttivi tal-Kunsill 87/18/KEE dwar l-armonizzazzjoni ta' regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi li jirrelataw għall-applikazzjoni tal-prinċipji ta' prattika laboratorja tajba u l-verifika ta' l-applikazzjoni tagħhom għal testijiet f'sustanzi kimiċi ([1]) u 88/320/KEE dwar l-ispezzjoni u l-verifika ta' prattika laboratorja tajba (GLP) ([2]).

(10) L-Istati Membri għandhom jassiguraw ukoll li t-testijiet kollha fuq l-annimali jitmexxew skond id-Direttiva tal-Kunsill 86/609/KEE ta' l-24 ta' Novembru 1986 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, ir-regolamenti u d-disposizzjonjiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li jirrigwardaw il-protezzjoni ta' annimali għal skopijiet sperimentali u oħrajn xjentifiċi.

(11) Sabiex isir monitoraġġ ta' l-istima tal-benefiċċju/riskju, kwalunkwe informazzjoni ġdida li mhijiex fl-applikazzjoni oriġinali u l-informazzjoni kollha dwar farmakoviġilanza għandha tiġi sottomessa lill-awtorità kompetenti. Wara li tkun ingħatat awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, kwalunkwe bidla lid-*data* fid-*dossier* għandha tiġi sottomessa lill-awtoritajiet kompetenti skond il-ħtiġiet tar-Regolamenti tal-Kummissjoni (KE) Nru 1084/2003 ([3]) u (KE) Nru 1085/2003 ([4]) tal-Kummissjoni jew, jekk rilevanti, skond id-disposizzjonijiet nazzjonali, kif ukoll il-ħtiġiet fil-Volum 9 tal-pubblikazzjoni tal-Kummissjoni Ir-regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea

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

— Parti I tiddeskrivi l-format ta' l-applikazzjoni, il-ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodott, l-ittikkettar, il-fuljett u l-ħtieġiet ta' preżentazzjoni għal applikazzjonijiet *standard* (Moduli 1 sa 5).

— Part II tipprovdi deroga għal "Applikazzjonijiet speċifiċi", jiġifieri użu mediċinali stabbilit tajjeb, prodotti essenzjalment simili, kombinazzjonijiet fissi, prodotti bioloġiċi simili, ċirkostanzi eċċezzjonali u applikazzjonijiet imħallta (parti biblijografiċi u parti studji proprji).

— Part III titratta "Ħtiġiet Partikolari ta' Applikazzjoni" għal prodotti *bioloġiċ* mediċnali (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radji-farmaċewtiċi, prodotti mediċinali omeopatiċi, prodotti erbali mediċinali u prodotti orfani mediċinali.

— Part IV titratta "Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata" u tikkonċerna ħtiġiet speċifiċi għal prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni (bl-użu tas-sistema umana awtologa jew alloġenerika, jew is-sistema eteroloġika) u prodotti mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli kemm ta' oriġini mill-bniedem jew oriġini mill-annimali u prodotti mediċinali eteroloġiċi ta' trapjant.

PARTI I

ĦTIĠIET STANDARDIZZATI TA' *DOSSIER* GĦAL AWTORIZZAZZJONI TA' TQEGĦID FIS-SUQ

1. MODULU 1: INFORMAZZJONI AMMINISTRATTIVA

1.1. **Tabella tal-kontenut**

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

1.2. **Formola ta' applikazzjoni**

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

L-isem u l-indirizz ta' l-applikant għandhom jingħataw, flimkien ma' l-isem u l-indirizz tal-fabbrikanti u tas-siti involuti fl-istadji differenti tal-

([1]) ĠU L 15, tas-17.1.1987, p. 29.
([2]) ĠU L 145, tal-11.6.1988, p. 35.
([3]) Ara p. 1 ta' dan il-Ġurnal Uffiċċjali.
([4]) Ara p. 24 ta' dan il-Ġurnal Uffiċċjali.

▼M2

fabbrikazzjoni (inkluż il-fabbrikant tal-prodott lest u l-fabbrikant(i) tas-sustanza(i) attiva, u meta rilevanti l-isem u l-indirizz ta' l-importatur.

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

L-Annessi mad-*data* amministrattiva għandhom ikunu kopji ta' l-awtorizzazzjoni ta' fabbrikazzjoni kif definit fl-Artikolu 40, flimkien ma' lista ta' pajjiżi li fihom l-awtorizzazzjoni ingħatat, kopji tal-ġabriet kollha fil-qosor ta' karatteristiċi ta' prodotti skond l-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 ta' l-applikazzjoni, tal-bażi ġuridika ta' l-applikazzjoni, tat-titolari u tal-fabbrikant(i) propost(i) għall-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq, ta' informazzjoni dwar l-istatus ta' prodott mediċinali orfanu, tal-parir xjentifiku utal-programm pedjatriku ta' żvilupp.

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

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

L-Applikant ghandu jipproponi ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodott, skond l-Artikolu 11.

1.3.2. *L-Ittikkettar u l-fuljett tal-pakkett*

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

1.3.3. *Mudelli u kampjuni*

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

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

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

1.4. **Informazzjoni dwar l-esperti**

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

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

1.5. **Ħtiġiet speċifiċi għal tipi differenti ta' applikazzjonijiet**

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

▼M2

1.6. **Stima ambjentali tar-riskju**

Meta applikabbli, applikazzjonijiet għal awtorizzazzjonijiet ta' tqegħid fis-suq għandhom jinkludu idea ġenerali ta' stima tar-riskju li jivvalutaw riskji possibbli għall-ambjent dovuti għall-użu u/jew ir-rimi tal-prodott mediċinali u jagħmlu proposti għal disposizzjonijiet approprjati ta' ttikkettar. Riskju ambjentali konness mar-rilaxx ta' prodotti mediċinali li jikkontjenu jew jikkonsistu f'GMO (Organiżmi Ġenetikament Modifikati) fis-sens ta' l-Artikolu 2 tad-Direttiva 2001/18/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Marzu 2001 dwar ir-rilaxx deliberat fl-ambjent ta' organiżmi modifikati u li jħassar id-Direttiva tal-Kunsill 90/220/KEE [1] għandhom jiġu indirizzati.

Informazzjoni li tappartjeni għar-riskju mabjentali għandha tidher bħala appendiċi mal-Modulu 1.

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

L-informazzjoni għandha tikkonsisti f':

— introduzzjoni;

— kopja ta' kwalunkwe kunsens jew kunsensi bil-miktub għar-rilaxx deliberat fl-ambjent tal-GMO(s) għal skopijiet ta' riċerka u żvilupp skond il-parti B tad-Direttiva 2001/18/KE;

— l-informazzjoni mitluba fl-Annessi I sa IV tad-Direttiva 2001/18/KE, inkluż l-intraċċar u metodi ta' identifikazzjoni kif ukoll kodiċi uniku tal-GMO, kif ukol kwalunkwe informazzjoni addizzjonali dwar il-GMO jew il-prodott ta' rilevanza għall-valutazzjoni tar-riskju ambjentali;

— rapport ta' stima ambjentali tar-riskju (ERA) ippreparat abbażi ta' l-informazzjoni speċifikata fl-Annessi III u IV tad-Direttiva 2001/18/KE u skond l-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE;

— b'kont meħud ta' l-informazzjoni ta' hawn fuq u l-ERA, konklużjoni li tipproponi strateġija ta' ġestjoni approprjata tar-riskju li tinkludi, kif rilevanti għall-GMO u għall-prodott in kwistjoni, pjan ta' monitoraġġ post tqegħid fis-suq u l-identifikazzjoni ta' kwalunkwe dettallji speċjali li jeħtieġ li jidhru fis-Sommarju ta' Karatteristiċi tal-Prodott, fl-ittikkettar u fil-fuljett mal-pakkett;

— miżuri approprjati sabiex jiġi infurmat il-pubbliku.

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

2. MODULU 2: ĠABRIET FIL-QOSOR

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

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

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

[1] ĠU L 106, tas-17.4.2001, p. 1.

▼M2

2.1. **Tabella ġenerali tal-kontenut**

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

2.2. **Introduzzjoni**

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

2.3. **Ġabra fil-qosor ta' kwalità**

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

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

2.4. **Idea ġenerali mhux klinika**

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

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

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

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

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

2.5. **Idea ġenerali klinika**

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

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

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

2.6. **Ġabra fil-qosor mhux klinika**

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

— Introduzzjoni

— Ġabra fil-qosor bil-miktub dwar il-Farmakoloġija

— Ġabra fil-qosor Tabukata dwar il-Farmakoloġija

— Ġabra fil-qosor bil-miktub dwar il-Farmako-Kinetika

▼M2

— Ġabra fil-qosor Tabulata dwar il-Farmako-kinetika

— Ġabra fil-qosor bil-Miktub dwar it-Tossikoloġija

— Ġabra fil-qosor Tabulata dwar it-Tossikoloġija

2.7. **Ġabra fil-qosor klinika**

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

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

— Ġabra fil-qosor ta' Bio-farmaċewtiċi u Metodi Analitiċi Assoċjati

— Ġabra fil-qosor ta' Studji Kliniċi Farmakoloġiċi

— Ġabra fil-qosor ta' Effikaċja Klinika

— Ġabra fil-qosor ta' Sigurtà Klinika

— Sinopsi ta' Studji Individwali

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

3.1. **Format u preżentazzjoni**

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

— Tabella tal-kontenut

— Il-Korp tad-*data*

— Is-Sustanza attiva

Informazzjoni Ġenerali

— In-Nomenklatura

— L-Istruttura

— Proprjetajiet Ġenerali

Il-Fabbrikazzjoni

— Il-Fabbrikant(i)

— Deskrizzjoni tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni u ta' Kontrolli ta' Proċess

— Il-Kontroll ta' Materjali

— Kontrolli ta' Passi Kritiċi u Intermedji

— Il-Validazzjoni u/jew il-Valutazzjoni tal-Proċess

— L-Iżvilupp tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni

Il-Karatterizzazzjoni

— L-Eluċidazzjoni ta' l-Istruttura u Karatteristiċi oħra

— Impuritajiet

Kontroll tas-Sustanza Attiva

— L-Ispeċifikazzjoni

— Proċeduri Analitiċi

— Il-Validazzjoni ta' Proċeduri Analitiċi

— Analiżi ta' Lottijiet

— Ġustifikazzjoni ta' Speċifikazzjoni

Standards jew Materjali ta' Referenza

Sistema ta' Egħluq tar-Reċipjent

▼M2

Stabbilità

— Ġabra fil-qosor u Konklużjonijiet ta' l-Istabilità

— Protokoll post-approvazzjoni ta' Stabilità u Impenn ta' Stabilità

— *Data* ta' Stabbilità

— *Il-Prodott Mediċinali Lest*

Deskrizzjoni u Komposizzjoni tal-Prodott Mediċinali

L-Iżvilupp Farmaċewtiku

— Komponenti tal-Prodott Mediċinali

  — Sustanza Attiva

  — Eċċipjenti

— Prodott Mediċinali

  — L-Iżvilupp tal-Formulazzjoni

  — Eċċessi

  — Proprjetajiet Fiżikokimiċi u Bijoloġiċi

— L-Iżvilupp tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni

— Sistema ta' Egħluq tar-Reċipjent

— Attributi Mikrobijoloġiċi

— Kompatibilità

Fabbrikazzjoni

— Fabbrikant(i)

— Formola tal-Lottijiet

— Deskrizzjoni tal-Proċess ta' Fabbrikazzjoni u tal-Kontrolli tal-Proċess

— Kontrolli ta' Passi Kritiċi u Intermedji

— IL-Validazzjoni u/jew il-Valutazzjoni tal-Proċess

Il-Kontroll ta' Eċċipjenti

— Speċifikazzjonijiet

— Proċeduri Analitiċi

— Il-Validazzjoni ta' Proċeduri Analitiċi

— Ġustifikazzjoni ta' l-Ispeċifikazzjonijiet

— Eċċipjenti ta' Oriġini Umana jew mill-Annimali

— Eċċipjenti Novelli

Il-Kontroll tal-Prodott Mediċinali Lest

— Speċifikazzjoni(jiet)

— Proċeduri Analitiċi

— Il-Validazzjoni ta' Proċeduri Analitiċi

— Analiżi tal-Lottijiet

— Il-Karatterizzazzjoni ta' Impuritajiet

— Il-Ġustifikazzjoni ta' Speċifikazzjoni(jiet)

Standards jew Materjali ta' referenza

Sistema ta' l-egħluq tar-Reċipjent

L-Istabilità

— Il-Ġabra fil-qosor u l-Konklużjoni dwar l-Istabilità

▼M2

— Protokoll post-approvazzjoni dwar l-Istabilità u l-Impenn ta' l-Istabilità

— *Data* ta' Stabilità

— *Appendiċi*

— Faċilitajiet u Tagħmir (Prodotti Bijoloġiċi Mediċinali biss)

— Valutazzjoni ta' Sigurtà ta' Aġenti Avventużi

— Eċċipjenti

— *Informazzjoni Addizzjonali tal-Komunità Ewropea*

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

— Parir Mediku

— Ċertifikat(i) ta' Adattabilità

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

— Referenzi Litterarji

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

(1) Id-*data* kimika, farmċewtika u bijoloġika li għandha tiġi pprovduta għandha tinkludi għas-sustanza(i) attiva(i) u għall-prodott mediċinali lest l-informazzjoni rilevanti kollha dwar: l-iżvilupp, il-proċess ta' fabbrikazzjoni, il-karatterizzazzjoni u proprjetajiet, operazzjonijiet u ħtiġiet tal-kontroll ta' kwalità, l-istabilità kif ukoll deskrizzjoni tal-komposizzjoni u l-preżentazzjoni tal-prodott mediċinali lest.

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

(3) Dan il-Modulu għandu b'żieda jforni informazzjoni dettaljata dwar il-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati tul l-operazzjonijiet ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza(i) attiva(i) u dwar l-eċċipjenti inkorporati fil-formolazzjoni tal-prodott mediċinali lest.

(4) Il-proċeduri u l-metodi kollha wżati għall-fabbrikazzjoni u għall-kontroll tas-sustanza attiva u tal-prodott mediċinali lest għandhom jiġu deskritti f'dettalji suffiċjenti sabiex ikunu jistgħu jiġu ripetutui f'testijiet ta' kontroll, imwettqa fuq it-talba ta' l-awtorità kompetenti. Il-proċeduri kollha tat-test għandhom jikkorrispondu għall-istat ta' progress xjentifiku fil-ħin u għandhom jiġu validati. Riżultati ta' l-istudji ta' validazzjoni għandhom jiġu pprovduti. Fil-każ ta' proċeduri tat-test inklużi fil-Farmakopea Ewropea, dinid-deskrizzjoni għandha tiġi sostitwita bir-referenza dettaljata approprjata għall-monografu(i) u l-kapitolu(i) ġenerali.

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

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

▼M2

bid-dettalji ta' l-insuffiċjenza allegata u bl-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali applikati.

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

(6) Fil-każ meta materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati, sustanza(i) attiva(i) jew eċċipjent(i) la huma deskritti fil-Farmakopea Ewropea u lanqas fil-farmakopea ta' Stat Membru, konformità mal-monografu ta' farmakopea ta' pajjiż terz tista' tiġi aċċettata. F'dawn il-każijiet, l-applikant għandu jissottometti kopja tal-monografu b'maġħha l-validazzjoni tal-proċeduri analitiċi kontenuti fil-monografu u b'traduzzjoni meta approprjat.

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

(8) Għal sustanza attiva definita tajjeb, il-fabbrikant jew l-applikant tas-sustanza attiva jistgħu jirranġaw għal

(i) deskrizzjoni dettaljata tal-proċess ta' fabbrikazzjoni,

(ii) kontroll ta' kwalità tul il-fabbrikazzjoni, u

(iii) validazzjoni tal-proċess

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

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

(9) Miżuri speċifiċi li jikkonċernaw il-prevenzjoni tat-trażmissjoni ta' enċefalopatiji sponġiformi ta' l-annimali (materjali minn oriġini ruminanti): f'kull pass tal-proċess ta' fabbrikazzjoni, l-applikant għandu juri l-konformità tal-materjali wżati man-Nota għall-Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju ta' Trażmissjoni ta' Aġenti Enċefalopatiċi Sponġiformi ta' l-Annimali permezz ta' Prodotti Mediċinali u l-aġġornamenti tagħha, ppubblikati mill-Kummissjoni fil-Ġurnal Uffiċjali ta' l-Unjoni Ewropea. Demostrazzjoni ta' konformità man-Nota ta' Gwida msemmija tista' ssir billi jiġu sottomessi preferibbilment jew ċertifikat ta' adattabilità mal-monografu rilevanti tal-Farmakopea Erwopea li ingħata mid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità ta' Mediċ *ni jew bil-fornitura ta'* data xjentifika sabiex din il-konformità tiġi sostanzjata.

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

(11) Kwalunkwe apparat u tagħmir speċjali, li jista' jintuża fi kwalunkwe stadju tal-proċess ta' fabbrikazzjoni u operazzjonijiet

▼M2

ta' kontroll tal-prodott mediċinali, għandu jiġi deskritt f'dettalji adegwati.

(12) Meta applikabbli u jekk meħtieġ, marka KE li hi meħtieġa mil-leġislazzjoni Komunitarja dwar apparat mediku għandha tiġi pprovduta.

Għandha tingħata attenzjoni speċjali lill-elementi magħżula li ġejjin.

3.2.1. *Sustanza (i) Attiva (i)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(b) Il-materjali kollha meħtieġa sabiex tiġi/jiġu ffabbrikata/i is-sustanza(i) attiva(i) għandhom jiġu elenkati, u jiġi identifikat fejn kull materjal huwa wżat fil-proċess. Informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' dawn il-materjali għandha tiġi pprovduta. Informazzjoni li turi li l-materjali jossidisfaw *standards* approprjati għall-użu intiż tagħhom għandha tiġi pprovduta.

▼M2

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

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

(ċ) Għal prodotti mediċinali bijoloġiċi, għandhom japplikaw il-ħtiġiet addizzjonali li ġejjin.

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

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

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

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

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

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

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

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

(d) Testijiet u kriterji ta' aċċettazzjoni mwettqa f'kull pass kritiku, informazzjoni dwar il-kwalità u l-kontroll ta' intermedji u l-proċess ta' validazzjoni u/jew studji ta' valutazzjoni għandhom jiġu pprovduti kiff approprjat.

(e) Fil-każ li l-preżenza ta' aġenti avventizi potenzjalment patoġeniċi hija inevitabbli, il-materjal korrispondenti għandu jintużaq biss meta pproċessar ulterjuri jassigura l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni tagħhom u dan għandu jiġi validat fit-taqsima li titratta l-valutazzjoni tas-sigurtà virali.

(f) Deskrizzjoni u diskussjoni tal-bidliet sinifikanti magħmula lill-proċess ta' fabbrikazzjoni tul l-iżvilupp u/jew is-sit ta' fabbrikazzjoni tas-sustanza attiva għandhom jiġu pprovduti.

3.2.1.3. Karatterizzazzjoni tas-sustanza (i) attiva

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

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

3.2.1.4. Kontroll tas-sustanza (i) attiva

Informazzjoni dettaljata dwar l-ispeċifikazzjonijiet użati għal kontroll ta' rutina tas-sustanza(i) attiva(i), ġustifikazzjoni għall-għażla ta' dawn

▼M2

l-ispeċifikazzjonijiet, metodi ta' analiżi u l-validazzjoni tagħhom għandha tiġi pprovduta.

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

3.2.1.5. *Standards* jew materjali ta' referenza

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

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

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

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

(a) It-tipi ta' studji mmexxija, il-protokolli wżati, u r-riżultati ta' l-istudji għandhom jinġabru fil-qosor.

(b) Riżultati dettaljati ta' l-istudji ta' stabilità, inkluża informazzjoni dwar il-proċeduri analitiċi wżati sabiex tiġi ġenerata d-*data* u l-validazzjoni ta' dawn il-proċeduri għandhom jiġu ppreżentati f'format aproprjat.

(ċ) Il-protokoll ta' stabilità post-awtorizzazzjoni u l-impenn ta' stabilità għandhom jiġu pprovduti.

3.2.2. *Il-prodott mediċinali lest*

3.2.2.1. Deskrizzjoni u komposizzjoni tal-prodott mediċinali lest

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

— is-sustanza (i) attiva(i),

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

— il-kostitwenti, maħsuba sabiex jiġu inġerisit jew xort' oħra amministrati lill-pazjent, tal-kopertura fuq barra tal-prodotti mediċinali (kapsuli iebsa, kapsuli rotob, kapsuli rettali, kapsuli miksija, kapsuli miksija *f'film* , eċċ.).

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

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

— fir-rigward ta' sustanzi li jidhru fil-Farmakopea Ewropea, jew, fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' wieħed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fir-ras tal-monografu in kwistjoni, b'referenza għall-farmakopea kkonċernata,

— fir-rigward ta' sustanzi oħra, l-isem internazzjonali mhux proprjetarju (INN) rakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa, jew, fin-nuqqas ta' dan, id-dežinjazzjon xjentifika eżatta; sustanzi li ma għandhom isem internazzjonali mhux proprjetarju jew dežinjazzjoni xjentifika eżatta għandhom jiġu deskritti b'dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex kienu ppreparati, ssupplimentati, meta approprjat, bi kwalunkwe dettalji rilevanti oħra,

— fir-rigward ta' materjal koloranti, dežinjazzjoni skond il-kodiċi "E" assenjat lilhom fid-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE tat-12 ta' Diċembru 1977 dwar l-approssimazzjoni tar-regoli ta' l-Istati

▼M2

Membri li jikkonċernaw il-materjali koloranti awtorizzati għal użu fi prodotti mediċinali ([1]) u/jew il-Parlament Ewropew u d-Direttiva tal-Kunsill 94/36/KE tat-30 ta' Ġunju 1994 dwar kuluri għal użu f'affarijiet ta' l-ikel ([2]).

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

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

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

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

3.2.2.2. L-iżvilupp farmaċewtiku

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

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

(a) Il-kompatibilità tas-sustanza attiva ma' eċċipjenti, kif ukoll karatteristiċi fiżjokimiċi kjavi tas-sustanza attiva li jistghu jinfluwenzaw il-prestazzjoni tal-prodott lest jew il-kompatibbiltà ta' sustanzi differenti attivi ma' xulxin fil-każ ta' prodotti ta' kombinazzjoni għandha tiġi dokumentata.

(b) L-għażla ta' eċċipjenti, b'mod partikolari relattivi għall-funzjonijiet u l-konċentrazzjoni rispettivi tagħhom għandha tiġi dokumentata.

(ċ) Deskrizzjoni ta' l-iżvilupp tal-prodott lest għandha tiġi pprovduta, b'konsiderazzjoni għar-rotta proposta ta' amministrazzjoni u użu.

(d) Kwalunkwe eċċessi fil-formulazzjoni(jiet) għandhom jiġu garantiti.

(e) Sa fejn huma kkonċernati l-proprjetajiet fiżjokimiċi u bijoloġiċi, kwalunkwe parametri rilevanti għall-prestazzjoni ta' prodott lest għandhom jiġu indirizzati u dokumentati.

(f) L-għażla u l-ottimizzazzjoni tal-proċess ta' fabbrikazzjoni kif ukoll differenzi bejn il-proċess(i) ta' fabbrikazzjoni wżati sabiex jiġu

([1]) ĠU L 11, ta' l-14.1.1978, p. 18.
([2]) ĠU L 237, ta' l-10.9.1994, p. 13.

▼M2

prodotti lottijiet kliniċi u l-proċess użat għall-fabbrikazzjoni tal-prodott mediċinali propost lest għandhom jiġu pprovduti.

(g) L-adattabilità tas-sistema ta' kontenitur u egħluq użata għall-ħażna, t-trasbord u l-użu tal-prodott lest għandha tiġi dokumentata. Interazzjoni possibbli bejn prodott mediċinali u kontenitur tista' teħtieġ li tiġi kkunsidrata.

(h) L-attributi mikrobijoloġiċi tal-forma ta' dożaġġ f'relazzjoni ma' prodotti mhux sterili u sterili għandhom ikunu skond u jiġu dokumentati kif preskritt fil-Farmakopea Ewropea.

(i) Sabiex tiġi pprovduta informazzjoni approprjata u ta' sostenn l-ittikkettar tal-kompatibilità tal-prodott lest b'diluwent(i) ta' rikostituzzjoni jew apparat ta' dożaġġ għandhom jiġu dokumentati.

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

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

Għal dan l-iskop għandha tinkludi mill-inqas:

— semmija ta' l-istadji varji ta' fabbrikazzjoni inklużi kontrolli ta' proċess u kriterji korrispondenti ta' aċċettazzjoni, sabiex tista' ssir stima ta' jekk il-proċessi impjegati fil-produzzjoni tal-forma farmaċewtika setgħux ipproduċew bidla avversa fil-kostitwenti,

— fil-każ ta' barrikazjoni kontinwa, dettallji kompleti li jikkonċernaw prekawzjonijiet meħuda sabiex tiġi assigurata l-omoġeneità tal-prodott lest,

— studji sperimentali li jivvalidaw il-proċess ta' fabbrikazzjoni, meta metodu mhux *standard* ta' fabbrikazzjoni huwa wżat jew meta huwa kritiku għall-prodott,

— għal prodotti mediċinali sterili, dettallji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew proċeduri asettiċi wżati,

— formola dettaljata tal-lottijiet.

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

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

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 prova tas-sustanzi attivi kollha (jew tal-kostitwenti eċċipjenti kollha soġġett għall-istess ħtiġiet bħas-sustanzi attivi).

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

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

3.2.2.4. Kontroll ta' eċċipjenti

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

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

▼M2

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

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

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

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

(d) Eċċipjenti novelli:

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

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

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

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

Studji kliniċi għandhom jiġu pprovduti fil-Modulu 5.

3.2.2.5. Kontroll tal-prodott mediċinali lest

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

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

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

3.2.2.6. *Standards* u materjali ta' referenza

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

3.2.2.7. Kontenitur u egħluq tal-prodott mediċinali lest

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

▼M2

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

3.2.2.8. L-Istabilità tal-prodott mediċinali lest

(a) It-tipi ta' studji kondotti, protokolli wżati, u r-riżultati ta' l-istudji għandhom jingħabru fil-qosor;

(b) Riżultati dettaljati ta' l-istudji ta' stabilità, inkluża informazzjoni dwar il-proċeduri analitiċi wżati sabiex tiġi ġġenerata d-*data* u l-validazzjoni ta' dawn il-proċeduri għandhom jiġu ppreżentati f'format approprjat; fil-każ ta' tilqim, informazzjoni dwar l-istabilità kumulattiva għandha tiġi pprovduta meta approprjat;

(ċ) Il-protokoll ta' stabilità post-awtorizzazzjoni u l-impenn ta' stabilità għandhom jiġu pprovduti.

4. MODULU 4: RAPPORTI MHUX KLINIĊI

4.1. **Il-Format u l-Preżentazzjoni**

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

— Tabella tal-kontenut

— Rapporti ta' studju

— *Farmakoloġija*

— Farmako dinamiċi primarji

— Farmako dinamiċi sekondarji

— Farmakoloġija ta' sigurtà

— Interazzjonijiet farmako dinamiċi

— *Farmako kinetika*

— Metodi Analitiċi u Rapporti ta' Validazzjoni

— Assorbiment

— Distribuzzjoni

— Metaboliżmu

— Excretion

— Interazzjonijiet farmako kinetiċi (mhux kliniċi)

— Studji farmako kinetiċi oħra

— *Tossikoloġija*

— Tossiċità ta' Doża singola

— Tossoċità ta' Doża Ripetuta

— Ġenotossiċità

— In vitro

— In vivo (inklużi valutazzjonijiet tossiko kinetiċi ta' sostenn)

— Karċinoġeniċità

— Studji għal żmien twil

— Studi qosra jew għal żmien medju

— Studji oħra

— Tossiċità Riproduttiva u ta' Żvilupp

— Żvilupp ta' fertilità u bikri ta' l-embrijo

— Żvilupp embrijo fetali

— Żvilupp prenatali u postnatali

— Studji li fihom il-wild (annimali żgħar) huwa dożat u/jew ivvalutat b'mod ulterjuri

▼M2

— Tolleranza lokali

— *Studji oħra dwar tossiċità*

— Antiġwniċità

— Immunotossiċità

— Studji mekkanistiċi

— Dipendenza

— Metaboliti

— Impuritajiet

— Oħrajn

— Referenzi litterarji

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

Attenzjoni speċjali għandha tingħata lill-elementi magħżula li ġejjin.

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

(a) it-tossiċità potenzjali tal-prodott u kwalunkwe effetti tossiċi perikoluż jew mhux mixtieqa li jistgħu iseħħu taħt il-kondizzjonijiet proposti ta' użu fi bnedmin; dawn għandhom jiġu vvalutati fir-rigward tal-kondizzjoni patoloġika kkonċernata;

(b) il-proprjetajiet farmakoloġiċi tal-prodott, f'relazzjoni kemm kwaliattiva kif ukoll kwantitattiva għall-użu propost fi bnedmin. Ir-riżultati kollha għandhom ikunu dipendibbli u ta' applikabiltà ġenerali. Kull meta approprjat, proċeduri matematiċi u statistiċi għandhom jintużaw fid-diżinn tal-metodi sperimentali u fil-valutazzjoni tar-riżultati.

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

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

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

It-testijiet kolha li jeħtieġu li l-prodott jingħata b'mod ripetut għandhom jiġu ddiżnjati u jieħdu kont ta' l-induzzjoni possibbli ta', u interferenza minn, antikorpi;

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

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

(4) Meta hemm possibiltà ta' degradazzjoni sinifikanti tul il-ħażna tal-prodott mediċinali, it-tossikoloġija ta' prodotti ta' degradazzjoni għandha tiġi kkunsidrata.

4.2.1. *Farmakoloġija*

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

— L-ewwel nett, l-azzjonijiet li jirrelataw għall-użu terapewtiku propost għandhom jiġu investigati u deskritti b'mod adegwat. Meta possibbli, provi rikonoxxuti u validati, kemm in vivo kif ukoll in vitro, għandhom jintużaw. Tekniki sperimentali novelli għandhom jiġu deskritti fid-dettall sabiex jitħallew jiġu riprodotti. Ir-riżultati għandhom jiġu espressi b'tali dettall li jitħallew jiġu riprodotti. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu espressi f'termini kwantitattvi bl-użu, per eżempju, ta' kuriv dwar l-effett tad-doża, kurvi dwar l-effett taż-żmien, eċċ. Kull meta possibbli, għandhom isiru

▼M2

paraguni ma' *data* li tirrelata għal sustanza jew sustanzi b'azzjoni terapewtika simili.

— It-tieni, l-applikant għandu jinvestiga l-effetti potenzjali farmako dinamiċi mhux desiderabbli fuq funzjonijiet fiżjoloġiċi. Dawn l-investigazzjonijiet għandhom jitwettqu fuq esposizzjonijiet fil-firxa terapewtika antiċipata u ta' fuq. It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri *standard* , għandhom jiġu deskritti fid-dettall sabiex jitħallew jiġu riprodotti, u l-investigatur għandu jistabilixxi l-validità tagħhom. Kwalunkwe modifika suspettata ta' tweġibiet li jirriżultaw minn amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza għandha tiġi investigata.

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

4.2.2. *Farmako kinetika*

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

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

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

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

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

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

4.2.3. *Tossikoloġija*

(a) Tossiċità ta' doża singola

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

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

(b) Tossċità ta' doża ripetuta

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

Ġeneralment, huwa mixtieq li jitwettqu żewġ testijiet: wieħed qasir, li jsum minn ġimgħatejn sa erba' ġimgħat, u l-ieħor għal żmien

▼M2

twil. It-tul ta' dan ta' l-aħħar għandu jiddependi fuq il-kondizzjonijiet ta' użu kliniku. L-iskop tiegħu hu li jiddeskrivi effetti potenzjali avversi li għandha tingħatalhom attenzjoni fi studji kliniċi. Iddurata hija definita fil-linji gwida rilevanti ppubblikati mill-Aġenzija.

(ċ) Ġeno-tossiċità

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

(d) Karċinoġeniċità

Testijiet sabiex jiġu rivelati effetti karċinoġeniċi għandhom normalment ikunu meħtieġa:

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

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

3. Studji b'komposti ġeno tossiċi inekwivokabbli mhumiex meħtieġa, ladarba huma preżunti li huma karċinoġeni transspeċje, li jimplikaw perikolu għall-bnedmin. Fil-każ li dan il-prodott mediċnali huwa maħsub sabiex jingħata kronikament lil bnedmin fi studju kroniku jista' jkun neċessarju li jiġu ntraċċati effetti tumoriġeniċi bikrija.

(e) Tossiċità riporduttiva u żviluppanti

Investigazzjoni ta' ħsara possibbli ta' funzjoni riproduttiva maskili jew femminili kif ukoll effetti ta' ħsara fuq il-proġeni tista' ssir b'testijiet appropriati.

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

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

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

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

L-istat ta' tagħrif xjentifiku fil-ħin meta l-applikazzjoni hija ppreżentata għandu jitqies meta jiġi determinat id-diżinn ta' l-istudju.

(f) Tolleranza lokali

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

▼M2

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

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

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

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

5. MODULU 5: RAPPORTI TA' STUDJI KLINIĊI

5.1. **Il-Format u l-Preżentazzjoni**

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

— Tabella tal-kontenut għal rapporti dwar studji kliniċi

— Elenkar tabulari ta' l-istudji kliniċi kollha

— Rapporti ta' studji kliniċi

— *Rapporti ta' Studji bio farmaċewtiċi*

— Rapporti ta' Studji biodisponibili

— Rapporti ta' Studju Komparattivi ta' bio disponibbiltà u bio ekwivalenza

— Rapport ta' Studju dwar Korrelazzjoni *In vitro - In vivo*

— Rapporti ta' metodi bio analitiċi u Analitiċi

— *Rapporti ta' Studji Pertinenti għal Farmako kinetika bl-Użu ta' Bio materjali Umani*

— Rapporti ta' Studju dwar *Binding* ta' Proteina tal-Plażma

— Rapporti ta' Studji Epatiċi ta' Metaboliżmu u Interazzjoni

— Rapporti ta' Studji li Jużaw Bio materjali umani oħra

— *Rapporti ta' Studji Umani Farmako kinetiċi*

— Farmako kinetika dwar suġġetti b'saħħithom u Rapporti ta' Studju ta' Tolleranza Inizjali

— Farmako kinetika tal-pazjenti u Rapporti ta' Studju ta' Tolleranza Inizjali

— Rapporti at' Studju dwar Farmako kinetika tal-Fattur Intrinsiku

— Rapporti ta' Studju dwar Farmako kinetika tal-Fattur Estrinsiku

— Rapporti ta' Studju dwar Farmako kinetika tal-Popolazzjoni

— *Rapporti dwar Studji ta' Farmako dinamika Umana*

— Rapporti at' Studju dwar Farmako dinamika ta' suġġetti b'saħħithom u Farmako kinetika/Farmako dinamika

— Rapporti ta' Studju ta' Farmako dinamika tal-Pazjenti u Farmako kinetika/Farmako dinamika

— *Rapporti ta' Studju ta' Effikaċja u Sigurtà*

— Rapporti ta' Studju ta' Studji Kliniċi Kkontrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Dikjarata

— Rapporti ta' Studju ta' Stji Kliniċi Mhux kontrollati

▼M2

— Rapporti ta’ Analiżi ta’ *Data* minn Iktar minn Studju Wieħed li jinkludu kwalunkwe analiżi formali integrati, meta analiżi u analiżi ta’ *bridging*

— Rapporti oħra ta’ studju

— *Rapporti ta’ Esperjenza Post tqegħid fis-suq*

— Referenzi għal Litteratura

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

Attenzjoni speċjali għandha tingħata lill-elementi magħżula li ġejjin.

(a) Id-dettalji kliniċi li għandhom jiġu pprovduti skond l-Artikoli 8(3)(i) u 10 (1) għandhom jippermettu li tiġi ffurmata opinjoni b’bażi tajba u speċifikament valida dwar jekk il-prodott mediċinali jissodisfax il-kriterji li jirregolaw l-għoti ta’ awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq. B’ konsegwenza, ħtieġa essenzjali hija li r-riżultati tal-provi kliniċi kolha għandhom jiġu kkomunikati, kemm dawk favorevoli kif ukoll dawk mhux favorevoli.

(b) Provi kliniċi għandhom dejjem ikunu preċeduti minn testijiet farmakoloġiċi u tossikoloġiċi adegwati, mwettqa fuq annimali skond il-ħtiġiet tal-Modulu 4 ta’ dan l-Anness. L-investigatur għandu jsir jaf il-konklużjonijiet ifassla minn studji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi u b’hekk l-applikant għandu jipprovdih mill-inqas bil-*brochure* ta’ l-investigatur, li jikkonsisti fl-informazzjoni rilevanti kollha magħrufa qabel il-bidu ta’ prova klinika inkluż *data* kimika, farmaċewtika u bijoloġika, tossikoloġika, farmako kinetika u farmako dinamika f’annimali u r-riżultati ta’ provi kliniċi iktar bikrija, b’*data* adegwata sabiex tiġi ġġustifikata n-natura, l-iskala u d-durata tal-prova proposta; ir-rapporti kompleti farmakoloġiċi u tossikoloġiċi għandhom jiġu pprovduti fuq talba. Għal materjali ta’ oriġini umana jew mill-annimali, il-mezzi kollha disponibbli għandhom jintużaw sabiex tiġi assigurata sigurtà minn trażmissjoni ta’ aġenti infettivi qabel il-bidu tal-prova.

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

— għal mill-inqas 15-il sena wara l-kompletazzjoni jew l-iskontinwità tal-prova,

— jew għal mill-inqas sentejn wara l-għoti ta’ l-aħħar awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq fil-Komunità Ewropea u meta ma hemm ebda applikazzjonijiet pendenti jew kontemplati għal tqegħid fis-suq fil-Komunità Ewropea,

— jew għal mill-inqas sentejn wara skontinwità formali ta’ żvilupp kliniku tal-prodott investigazzjonali.

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

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

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

▼M2

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

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

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

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

— il-protokoll, li jinkludi r-razjonal, il-miri u d-diżinn statistiku u l-metodoloġija tal-prova, bil-kondizzjonijiet li taħthom huma mwettqa u amministrati, u dettalji tal-prodott mediċinali investigazzjonali wżat

— ċertifikat(i) ta' verifika, jekk disponibbli

— il-lista ta' investigatur(i), u kull investigatur għandu jagħti ismu, l-indirizz, l-appuntamenti, il-kwalifiki u dmirijiet kliniċi, jiddikjara meta l-prova twettqet u jiġbor l-informazzjoni fir-rigward ta' kull pazjent individwalment, li jinkludi formoli ta' rapporti ta' każijiet dwar kull suġġett tal-prova.

— rapport finali ffirmal mill-investigatur u għa; provi multi ċentriċi, mill-investigaturi kollha jew mill-investigatur (prinċipali) ta' kordinazzjoni.

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

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

(f) L-osservazzjonijiet kliniċi għandhom jinġabru fil-qosor għal kull prova u jindikaw:

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

2) l-għażla u d-distribuzzjoni ta' età tal-gruppi ta' pazjenti li qegħdin jiġu investigati u t-testijiet komparattivi;

3) in-numru ta' pazjenti rtirati b'mod prematur mill-provi u r-raġunijiet għal dan l-irtirar;

4) meta provi kkontrollati twettqu taħt il-kondizzjonijiet ta' hawn fuq, jekk il-grupp ta' kontroll:

— ma rċieva ebda trattament

— irċieva plaċebo

— irċieva prodott mediċinali ieħor ta' effett magħruf

— irċieva trattament ta' xort' oħra minn terapija li tuża prodotti mediċinali

5) il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi osservati;

6) dettalji li jikkonċernaw pazjenti li jistgħu ikunu f'riskju miżjud, eż. anzjani, tfal, nisa waqt it-tqala jew il-mestruazzjoni, jew li l-kondizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom teħtieġ konsiderazzjoni speċjali;

7) parametri jew kriterji ta' valutazzjoni ta' effiċjenza u r-riżultati f'termini ta' dawn il-parametri;

▼M2

8) valutazzjoni statistika tar-riżultati meta dan huwa meħtieġ middiżinn tal-provi u mill-fatturi varjabbli involuti.

(g) B'żieda, l-investigatur għandu dejjem jindika l-osservazzjonijiet tiegħu dwar:

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

2) kwalunkwe interazzjonijiet li ġew osservati ma' prodotti mediċinali oħra mogħtija b'mod konkomitanti;

3) il-kriterji tad-determinazzjoni ta' l-eskużjoni ta' ċerti pazjenti mill-provi;

4) kwalunkwe mwiet li seħħew tul il-prova jew fil-perjodu ta' *follow up*.

(h) Dettallji li jikkonċernaw kombinazzjoni ġdida ta' sustanzi mediċinali għandhom ikunu identiċi għald awk meħtieġa għal prodotti mediċinali ġodda u għandhom jissostanzjaw is-sigurtà u l-effiċjenza tal-kombinazzjoni.

(i) Ommissjoni totali jew parzjali ta' *data* għandha tiġi spjegata. Filkaż li jseħħu riżultati mhux mistennija tul il-provi, testijiet ulterjuri pre kliniċi tossikoloġiċi u farmakoloġiċi għandhom jitwettqu u jiġu riveduti.

(j) Fil-każ li l-prodott mediċinali huwa maħsub għal amministrazzjoni għal żmien twil, għandhom jingħataw dettallji ta' kwalunkwe modifika ta' l-azzjoni farmakoloġika wara amministrazzjoni ripetuta, kif ukoll l-istabbiliment ta' dożaġġ għal żmien twil.

5.2.1. *Rapporti ta' studji bio farmaċewtiċi*

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

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

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

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

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

5.2.3. *Rapporti ta' studji umani farmako kinetiċi*

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

— assorbiment (rata u limitu),

— distribuzzjoni,

— metaboliżmu,

— excretion.

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

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

▼M2

ta' effetti ta' fatturi intrinsiċi u estrinsiċi, u rapporti ta' studji ta' popolazzjon farmako kinetiċi għandhom jiġu pprovduti.

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

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

5.2.4. *Rapporti ta' studji umani farmako dinamiċi*

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

— ir-relazzjoni ta' reazzjoni għad-doża u l-ħin tagħha,

— ġustifikazzjoni għad-dożaġġ u għall-kondizzjonijiet ta' amministrazzjoni,

— il-mod ta' azzjoni, jekk possibbli.

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

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

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

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

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

5.2.5.1. Rapporti ta' studju ta' Studji Kliniċi Kkonstrollati Pertinenti għall-Indikazzjoni Dikjarata

In ġenerali, provi kliniċi għandhom isiru bħala "provi kliniċi kkontrollati" jekk possibbli, saltwarji u approprjati versus il-plaċebo u versus prodott mediċinali stabbilit ta' valur terapewtiku ippruvat; kwalunkwe diċinn ieħor għandu jiġi ġustifikat. It-trattament tal-gruppi ta' kontroll ivarja minn każ għal każ u jiddependi wkoll fuq konsiderazzjonijiet etiċi u ż-żona terapewtika; għalhekk jista', f'xi każijiet, ikun iktar pertinenti li tiġi pparagunata l-effiċjenza ta' prodott mediċinali ġdid ma' dik ta' prodott mediċinali ta' valur terapewtiku ppruvat iktar milli ma' l-effett tal-plaċebo.

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

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

Id-*data* ta' sigurtà għandha tiġi riveduta u tieħu kont ta' linji gwida ppubblikati mill-Kummissjoni, b'attenzjoni partikolari għal avvenimenti li jirriżultaw f'bidliet ta' doża jew ħtieġa għal medikazzjoni konkomitanti, avvenimenti kuntrarji serji, avvenimenti li jirriżultaw f'irtirar, u mwiet. Kwalunkwe pazjentijew gruppi ta' pazjenti f'riskju miżjud għandhom jiġu identifikati u attenzjoni partikolari tingħata lil pazjenti potenzjalment vulnerabbli li jistgħu ikunu preżenti f'numri żgħar, eż. tfal, nisa tqal, anzjani dgħajfa, nies b'anormailtajiet immarkati ta' metaboliżmu jew *excretion* eċċ. L-implikazzjoni tal-valutazzjoni ta' sigurtà għall-utilitajiet possibbli tal-prodott mediċinali għandha tiġi deskritta.

▼M2

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

Dawn ir-rapporti għandhom jiġu pprovduti.

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

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

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

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

PARTI II

DOSSIERS U ĦTIĠIET SPEĊIFIĊI TA' AWTORIZZAZZJONI GĦAL TQEGĦID FIS-SUQ

Xi prodotti mediċinali jippreżentaw fatturi speċifiċi li uma tali li l-ħtiġiet kollha tad-*dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq kif stabbilit fil-Parti I ta' dan l-Anness jeħtieġ li jiġu adattati. Sabiex jittieħed kont ta' dawn is-sitwazzjonijiet partikolari, preżentazzjoni approprjata u adattata għandha tiġi segwita mill-applikanti.

1. UŻU MEDIĊINALI STABBILIT TAJJEB

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

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

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

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

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

— l-ħin li tulu ġiet użata sustanza,

— aspetti kwantitattivi ta' l-użu tas-sustanza,

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

— il-koerenza ta' stimi xjentifiċi.

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

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

▼M2

li applikazzjoni tispjega u tiġġustifika l-użu ta' dawn il-fonti ta' informazzjoni b'mod soddisfaċenti.

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

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

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

2. PRODOTTI MEDIĊINALI ESSENZJALMENT SIMILI

(a) Applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1) (a) (i) (prodotti essenzjalment simili) għandhom jikkontjenu d-*data* deskritta fil-Moduli 1, 2 u 3 tal-Parti I ta' dan l-Anness sakemm l-applikant ikun ingħata l-kunsens att-titolari ta' l-awtorizzazzjoni oriġinali għal tqegħid fis-suq sabiex jirreferi b'mod inkroċjat għall-kontenut tal-Moduli 4 u 5 tiegħu.

(b) Applikazzjonijiet ibbażati fuq l-Artikolu 10(1) (a) (iii) (prodotti essenzjalment simili jiġifieri ġeneriċi) għandhom jikkontjenu d-*data* deskritta fil-Moduli 1, 2 u 3 tal-Parti I ta' dan l-Anness flimkien ma' *data* li turi bio disponibbiltà u bio ekwivalenza mal-prodott mediċinali oriġinali sakemm dan ta' l-aħħar mhuwiex prodott bioloġiku mediċinali (ara l-Parti II, 4 prodotti bioloġiċi mediċinali simili).

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

— il-bażijiet għal dikjarazzjoni ta' similarità essenzjali;

— ġabra fil-qosor ta' impuritajiet preżenti f'lottijiet tas-sustanza(i) attiva(i) kfi ukoll dawk tal-prodott mediċinali lest (u meta rilevanti prodotti ta' dekomposizzjoni li jirriżultaw tul il-ħażna) kif propost għal użu fil-prodott li għandu jitqiegħed fis-suq fl-imkien ma' valutazzjoni ta' dawn l-impuritajiet;

— valutazzjoni ta' l-istudji ta' bio ekwivalenza jew ġustifikazzjoni għaliex studji ma sarux fir-rigward tal-linja gwida dwar "Investigazzjoni ta' Bio disponibbiltà u Bio ekwivalenza";

— aġġornament ta' litteratura ppubblikata rilevanti għas-sustanza u għall-applikazzjoni preżenti. Jista' jkun aċċettabbli għal artikoli f'ġurnali ta' "reviżjoni tal-pari" li jiġu annotati għal dan l-iskop;

— kwalunkwe dikjarazzjoni fil-ġabra fil-qosor tal-karatteristiċi tal-prodotti mhux magħrufa minn jew mifhuma mill-proprjetajiet tal-prodott mediċinali u/jew il-grupp terapewtiku tiegħu għandha tiġi dsikussa fir-reviżjonijiet/ġabriet fil-qosor mhux kliniċi/kliniċi u sostanzjata mill-litteratura ppubblikata u/jew studji addizzjonali.

— jekk applikabbli, *data* addizzjonali sabiex tintwera evidenza dwar l-ekwivalenza ta' proprjetajiet ta' sigurtà u effiċjenza ta' minerali, esteri jew derivativi differenti ta' sustanza attiva awtorizzata għandha tiġi pprovduta mill-applikant meta jiddikjara similarità essenzjali.

3. *DATA* ADDIZZJONALI MEĦTIEĠA F'SITWAZZJONIJIET SPEĊIFIĊI

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

▼M2

Meta prodott mediċinali huwa 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, ir-riżultati ta' testijiet approprjati tossikoloġiċi u farmakoloġiċi u/jew ta' provi kliniċi għandhom jingħataw.

4. PRODOTTI MEDIĊINALI SIMILI BIOLOĠIĊI

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

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

— Informazzjoni li għandha tiġi fornita m'għandhiex tkun limitata għall-Moduli 1, 2 u 3 (*data* farmaċewtika, kimika u bioloġika), ssupplimentata *b'data* ta' bio ekwivalenza u bio disponibbiltà. It-tip u l-ammont ta' *data* addizzjonali (jiġifieri *data* klinika tossikoloġika u oħra mhux klinika u klinika approprjata) għandhom jiġu determinati fuq bażi ta' każ b'każ skond il-linji gwida xjentifiċi rilevanti.

— Minħabba d-diversità ta' prodotti mediċinali bioloġiċi, il-ħtieġa għal studji identifikati previsti fil-Moduli 4 u 5 għandha tkun meħtieġa mill-awotrità kompetenti, b'kont meħud tal-karatteristika speċifika ta' kull prodott mediċinali individwali.

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

5. PRODOTTI MEDIĊINALI TA' KOMBINAZZJONI FISSA

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

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

6. DOKUMENTAZZJONI GĦAL APPLIKAZZJONIJIET F'ĊIRKOSTANZI EĊĊEZZJONALI

Meta, kif previst fl-Artikolu 22, l-applikant jista' jrui li ma jistax jipprovdi *data* komprensiva dwar l-effiċjenza u s-sigurtà taħt kondizzjonjiet normali ta' użu, minħabba:

— l-indikzzjonijiet li għalihom il-prodott in kwistjoni huwa maħsub iseħħu daqshekk rarament li l-applikant ma jistax raġjonevolment ikun mistenni jipprovdi xiehda komprensiva, jew

— fl-istat preżenti ta' tagħrif xjentifiku, informazzjoni komprensiva ma tista xtiġi provduta, jew

— kien ikun kuntrarju għal prinċipji ġeneralment aċċettati ta' etika medika li tinġabar din l-informazzjoni,

awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq 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

▼M2

għandhom jiffurmaw il-bażi ta' stima mill-ġdid tal-profil ta' benefiċċju/riskju,

— il-prodott mediċinali in kwistjoni jista' jiġi fornit bi preskrizzjoni medika biss u jista' f'ċerti każijiet jingħata biss taħt sorveljanza medika stretta, possibilment fi sptar u fil-każ ta' radjo farmaċewtiku, minn persuna awtorizzata,

— il-fuljett mal-pakkett u kwalunkwe informazzjoni medika għandha tiġbed l-attenzjoni tal-prattikant mediku għall-fatt li d-dettalji disponibbli li jikkonċernaw il-prodott mediċinali in kwistjoni għadhom inadegwati f'ċerti aspetti speċifikati.

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

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

PARTI III

PRODOTTI MEDIĊINALI PARTIKOLARI

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

1. PRODOTTI BIOLOĠIĊI MEDIĊINALI

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

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

(a) Prinċipji

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness:

— Plażma *Master File* għandu jfisser dokumentazzjoni awtonoma, li hija separata mid-*dossier* għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li jipprovdi l-informazzjoni dettaljata rilevanti kollha dwar il-karatteristiċi tal-plażma umana intiera wżati bħala materjal ta' introduzzjoni u/jew materjal mhux ipprovċessat għall-fabbrikazzjoni ta' frazzjonijiet sub/intermedji, kostitwenti ta' l-eċċipjent u sustanza(i) attiva, li huma parti minn prodotti mediċinali jew apparat mediku msemmi fid-Direttiva 2000/70/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-16 ta' Novembru 2000 li jemenda d-Direttiva tal-Kunsill 93/42/KE fir-rigward ta' apparat mediku li jinkorpora derivativi stabbli ta' demm uman jew plażma umana [1].

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

— Il-*Master File* tal-Plażma għandu jiġi sottomess lill-Aġenzija jew lill-awtorità kompetenti mill-applikant għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew lit-titolari ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq. Meta l-applikant għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew it-titolari għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ivarja mit-titolari tal-*Master File* tal-Plażma, il-*Master File* tal-Plama għandu jkun magħmul disponibbli lill-applikant jew lit-titolari għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għal sottomissjoni lill-awtorità kompetenti. Fi kwalunkwe każ, l-applikant jew it-titolari għa awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jieħu responsabbiltà għall-prodott mediċinali.

[1] ĠU L 313, tat-13.12.2000, p. 22.

▼M2

— L-awtorità kompetenti li tkun qiegħda tivvaluta l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandha tistenna lill-Aġenzija sabiex toħroġ iċ-ċertifikat qabel ma tiddeċiedi dwar l-applikazzjoni.

— Kwalunkwe *dossier* għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li jikkontjeni kostitwent uman derivat mill-plażma għandu jirreferi għall-*Master File* tal-Plażma li jikkorrispondi għall-plażma użat bħala materjal ta' introduzzjoni/mhux ipproċessat.

(b) Il-Kontenut

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

(1) L-Oriġini tal-Plażma

(i) informazzjoni dwar ċentri jew stabbilimenti li fihom isir il-ġbir ta' demm/plażma, inkluża ispezzjoni u approvazzjoni, u *data* epidemoloġika dwar infezzjonijiet trażmessibbli fid-demm.

(ii) informazzjoni dwar ċentri jew stabbilimenti li fihom it-*testing* ta' donazzjonijiet u *pools* ta' plażma jitwettaq, inkluża ispezzjoni u status ta' approvazzjoni.

(iii) kriterji ta' selezzjoni/esklużjoni għal donaturi ta' demm/plażma.

(iv) sistema fis-seħħ li tippermetti li l-passaġġ meħud minn kull donazzjoni jiġi ntraċċat mill-kollezzjoni ta' demm/plażma lejn prodotti lesti u viċi versa.

(2) Kwalità u sigurtà tal-plażma

(i) konformità mal-Monografi ta' Farmakopea Ewropea.

(ii) *testing* ta' donazzjonijiet ta' demm/plażma u *pools* għal aġenti ta' infezzjoni, inkluża informazzjoni dwar metodi ta' test u, fil-każ ta' *pools* ta' plażma, *data* ta' validazzjoni dwar it-testijiet użati.

(iii) karatteristiċi tekniċi ta' boroż għall-ġbir ta' demm u plażma, inkluża informazzjoni dwar soluzzjonijiet ta' anitkoagulanti wżati.

(iv) kondizzjonjiet ta' irfigħ u trasport ta' plażma.

(v) proċeduri għal kwalunkwe *hold* ta' inventarju u/jew perjdu ta' kwarantina.

(vi) karatterizzazzjoni tal-*pool* ta' plażma.

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

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

(ċ) **Valutazzjoni u Ċertifikazzjoni**

— Għal prodotti mediċinali li għadhom mhumiex awtorizzati, l-applikant ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jissottometti *dossier* komplet lil awtorità kompetenti, li għandu jkollu miegħu *Master File* separat ta' Plażma fejn ma jkunx diġà jeżisti wieħed.

— Il-*Master File* tal-Plażma huwa soġġett għal valutazzjon xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija. Valutazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità ma' leġislazzjoni Komunitarja għall-

▼M2

Master File tal-Plażma, li għandu jkollu miegħu rapport ta' valutazzjoni. Iċ-ċertifikat maħruġ għandu japplika fil-Komunità kollha.

— Il-*Master File* tal-Plażma għandu jiġi aġġornat u re ċertifikat fuq bażi annwali.

— Bidliet sussegwentement introdotti għat-termini ta' *Master File* tal-Plażma għandhom isegwu proċedura ta' valutazzjoni stabbilita mir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 542/95 ([1]) li jikkonċerna l-kontroll ta' varjazzjonijiet għat-termini ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li taqa' fl-ambitu tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/93 tat-22 ta' Lulju 1993 li jistabilixxi proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem u veterinarju u li li jistabilixxi Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali ([2]). Kondizzjonijiet għall-istima ta' dawn il-bidliet huma stabiliti mir-Regolament (KE) Nru 1085/2003.

— Bħala t-tieni pass għad-disposizzjonijiet fl-ewwel, fit-tieni, fit-tielet u fir-raba' inċiżi, l-awtorità kompetenti li tagħti l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandha tieħu kont taċ-ċertifikazzjoni, tar-riċertifikazzjoni jew tal-varjazzjoni tal-*Master File* tal-Plażma dwar il-prodott(i) mediċinali kkonċernati.

— B'deroga mid-disposizzjonijiet tat-tieni inċiż tal-punt preżenti (valutazzjoni u ċertifikazzjoni), meta *Master File* tal-Plażma jikkorrispondi biss għal prodotti mediċinali derivati minn demm/plażma li l-awtorizzazzjoni tagħhom għal tqegħid fis-suq hij ristretta għal Stat Membru singolu, il-valutazzjoni xjentifika u teknika tal-*Master File* tal-Plażma msemmi għandha titwettaq mill-awtorità nazzjonali kompetenti ta' dak l-Istat Membru.

1.2. **Tilqim**

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

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

(a) **Prinċipji**

Għall-iskopijiet ta' dan l-Anness:

— *Master File* Antiġenu ta' Tilqim għandu jfisser parti awtonoma tad-*dossier* ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, li jikkontjeni l-informazzjoni kollha rilevanti ta' natura bioloġika, farmaċewtika u kimika li tikkonċerna lill-kull waħda mis-sustanzi attivi, li huma parti minn dan il-prodott mediċinali. Il-parti awtonoma tista' tkun komuni għal tilqima waħda jew iktar monovalenti u/jew kombinati ppreżentati mill-istess applikant jew titolari ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

— Tilqima tista' tikkontjeni antiġenu ta' tilqim wieħed jew iktar. Hemm l-istess sustanza(i) attiva(i) daqs antiġenu(i) ta' tilqim preżenti f'tilqima.

— Tilqima kkombinata tikkontjeni mill-inqas żewġ antiġeni distinti ta' tilqim immirati lejn il-prevenzjoni ta' mard infettiv singolu jew *divers*.

— Tilqima monovalenti hija tilqima li tikkontjeni antiġenu wieħed ta' tilqima mmirat lejn il-prevenzjon ta' mard infettiv singolu.

(b) **Kontenut**

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

Sustanza Attiva

([1]) ĠU L 55, tal-11.3.1995, p. 15.
([2]) ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 1.

▼M2

1. Informazzjoni ġenerali,inkluża konformità mal-monografu(i) rilevanti tal-Farmakopea Ewropea.

2. Informazzjoni dwar il-fabbrikazzjoni tas-sustanza attiva: din l-intestatura għandha tkopri l-proċess ta' fabrikazzjoni, informazzjoni dwar il-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati, miżuri speċifiċi dwar TSEs u valutazzjoni ta' sigurtà u faċilitajiet u tagħmir ta' aġenti avventizi.

3. Karatterizzazzjoni tas-sustanza attiva

4. Kontroll ta kwalità tas-sustanza attiva

5. *Standard* u materjali ta' referenza

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

7. Stabilità tas-sustanza attiva

(ċ) **Valutazzjoni u Ċertifikazzjoni**

— Għal tilqim novell, li jikkontjeni antiġenu ta' tilqim novell, l-applikant għandu jissottometti lil awtorità kompetenti *dossier* komplet ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li jinkludi l-*Master Files* kollha ta' Antiġenu ta' Tilqim li jikkorrispondu għal kull antiġenu singolu ta' tilqim li hu parti mit-tilqima novella fejn ebda *master file* ma jeżisti diġà għall-antiġenu singolu ta' tilqim. Valutazzjoni xjentifika u teknika ta' kull *Master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim għandha titwettaq mill-Aġenzija. Valutazzjoni pożittiva għandha tirriżulta f'ċertifikat ta' konformità għal leġislazzjoni Ewropea għal kull *Master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim, li għandu kollu miegħu rapport ta' valutazzjoni. Iċ-ċertifikat għandu japplika fil-Komunità kollha.

— Id-disposizzjonijiet ta' l-ewwel inċiż għandhom ukoll japplikaw għal kull tilqima, li tikkonsisti f'kombinazzjoni novella ta' antiġeni ta' tilqim, irrispettivament minn jekk tilqima waħda jew iktar ta' dawn l-antiġeni ta' tilqim huma parti minn tilqimiet diġà awtorizzati fil-Komunità.

— Bidliet għall-kontenut ta' *Master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim għal tilqima awtorizzata fil-Komunità għandhom ikunu soġġetti għal valutazzjoni xjentifika u teknika mwettqa mill-Aġenzija skond il-proċedura stabbilita fir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1085/2003. Fil-każ ta' valutazzjoni pożittiva l-Aġenzija għandha toħroġ ċertifikat ta' konformità ma' leġislazzjoni Komunitarja għall-*master File* ta' Antiġenu ta' Tilqim. Iċ-ċertifikat maħruġ għandu japplika fil-Komunità kollha.

— B'deroga mid-disposizzjonijiet ta' l-ewwel, it-tieni u t-tielet inċiżi tal-punt preżenti (valutazzjoni u ċertifikazzjoni), meta *Master File* Antiġenu ta' Tilqim jikkorrispondi biss għal tilqima waħda li hija s-suġġett ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li ma ngħatax/mhuwiex ser jingħata skond proċedura Komunitarja, u sakemm it-tilqima awtorizzata tinkludi antiġeni ta' tilqim li ma ġewx ivvalutati permezz ta' proċedura Komunitarja, il-valutazzjoni xjentifika u teknika tal-*Master File* Antiġenu ta' Tilqim imsemmi u l-bidliet sussegwenti tiegħu, għandhom jitwettqu mill-awtorità nazzjonali kompetenti li tat l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

— Bħala t-tieni pass għad-disposizzjonijiet ta' l-ewwel, it-tieni, it-tielet u r-raba' inċiżi, l-awtorità kompetenti li tagħti jew tat l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandha tieħu kont taċ-ċertifikazzjoni, irriċertifikazzjoni jew il-varjazzjoni tal-*Master File* Antiġenu ta' Tilqim dwar il-prodott(i) mediċinali kkonċernat(i).

2. RADJI FARMAĊEWTIĊI U PREKURSURI

2.1. **Radjo farmaċewtiċi**

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

Modulu 3

(a) Fil-kuntest ta' kit radjo farmaċewtiku, li għandu jiġi radju ttikkettat wara fornitura mill-fabbrikant, is-sustanza attiva hija kkunsidrata bħala dik il-parti tal-formolazzjoni li hija maħsuba sabiex terfa'

▼M2

jew torbot ir-radju nuklidu. Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' fabbrikazzjoni ta'kitts radjo farmaċewtiċi għandha tinkludi dettallji tal-fabbrikazzjoni tal-kit u dettallji ta' l-ipproċessar finali rakkomandat sabiex jiġi prodott il-prodott mediċinali radjoattiv. L-ispeċifikazzjonijiet neċessarji tar-radjo nuklidu għandhom jiġu deskritti skond, meta rrilevanti, il-monografu ġenerali jew monografi speċifiċi tal-Farmakopea Ewropea. B'żieda, kwalunkwe komposti essenzjali għar-radjo ttikkettar għandhom jiġu deskritti. L-istruttura tal-kompost radjo ttikkettat għandha wkoll tiġi deskritta.

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

F'ġeneratur ir-radju nuklidi omm u bint għandhom jiġu kkunsidrati bħala sustanzi attivi.

(b) Dettallji tan-natura tar-radju nuklidu, l-identità ta' l-iżotopu, impuritajiet probabbli, it-trasportatur, l-użu u l-attività speċifika għandhom jiġu pprovduti.

(ċ) Il-Materjali tal-bidu jinkludu materjali mira ta' irradjazzjoni.

(d) Konsiderazzjonijiet dwar purità kimika/radjo kimika u r-relazzjoni tagħha mal-biodistribuzzjoni għandhom jiġu pprovduti.

(e) Il-Purità radjo nuklida, il-purità radjo kimika u attività speċifika għandhom jiġu deskritti.

(f) Għal ġeneraturi, id-dettallji dwar it-testing għal radju nuklidi omm/bint huma meħtieġa. Għal eluati ta' ġeneratur, testijiet għal radjo nuklidi omm u għal kostitwenti oħra tas-sistema tal-ġeneratur għandhom jiġu pprovduti.

(g) Il-ħtieġa li jiġi espress il-kontenut tas-sustanzi attivi f'termini tal-massa ta' entitajiet attivi għandha biss tapplika għal kitts radjo farmaċewtiċi. Għal radjo nuklidi, ir-radjoattività għandha tiġi espressa f' Becquerels f'data partikolari u, jekk neċessarju, ħin b'referenza għaż-żona tal-ħin. It-tip ta' radjazzjoni għandu jiġi indikat.

(h) Għal kitts, l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest għandhom jinkludu testijiet dwar il-prestazzjoni ta' prodotti wara r-radju ttikkettar. Kontrolli approprjati dwar il-purità radjokimika u radjo nuklidika tal-kompost radju ttikkettat għandhom jiġu inklużi. Kwalunkwe materjal essenzjali għal radju ttikkettar għandu jiġi identifikat u ppruvat.

(i) Informazzjoni dwar l-istabilità għandha tinghata għal ġeneraturi radjo niklidi, kitts radjo nuklidi u prodotti radju ttikkettati. L-istabilità waqt l-użu ta' radjo farmaċewtiċi fi vjali ta' multi dożaġġ għandha tiġi dokumentata.

Modulu 4

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

Modulu 5

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

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

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

▼M2

fieri esposizzjoni ta' radjazzjoni għal personal ta' l-isptar u għall-ambjent.

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

Modulu 3

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

Modulu 4

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

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

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

Modulu 5

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

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

3. PRODOTTI MEDIĊINALI OMEOPATIĊI

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

Modulu 3

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

(a) Terminoloġija

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

(b) Kontroll ta' materjali ta' introduzzjoni

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

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

▼M2

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

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

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

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

(d) Testijiet ta' stabilità

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

Modulu 4

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

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

4. PRODOTTI MEDIĊINALI ERBALI

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

Modulu 3

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

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

(1) Sustanzi erbali u preparati erbali

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

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

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

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

▼M2

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

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

Frir-giward tad-deskrizzjoni tal-proċess ta' fabbrikazzjoni u kontrolli ta' proċess għas-sustanza erbali, għandha tiġi pprovduta informazzjoni sabiex tiddeskrivi b'mod adegwat il-produzzjoni u l-ġbir ta' pjanti, inkluża l-fonti ġeografika tal-pjanta mediċinali u l-koltivazzjoni, il-ħsad, l-inxif u l-kondizzjonjiet tal-ħażna.

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

Fir-rigward ta' l-iżvilupp tal-proċess ta' fabbrikazzjoni, sommarju fil-qosor li jiddeskrivi l-iżvilupp tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli għandhom jiġu pprovduti, b'konsiderazzjoni tal-mezz propost ta' għoti u utilità. Riżultati li jipparagunaw il-komposizzjoni fito kimika tas-sustanza(i) erbali u tal-preparat(i) erbali meta applikabbli wżati fis-sostenn ta' *data* bibliografika u s0sustanza(i) erbali u preparat(i) erbali, meta applikabbli, kontenuti bħala sustanza(i) attiva fil-prodott mediċinali erbali li saret applikazzjoni għalih għandhom jiġu diskussi, meta approprjat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) Prodotti Erbali Mediċinali

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

▼M2

5. PRODOTTI ORFANI MEDIĊINALI

— Fil-każ ta' prodott mediċinali orfanu fis-sens tar-Regolament (KE) Nru 141/2000, disposizzjonijiet ġenerali tal-Parti II-6 (ċirkostanzi eċċezzjonali) jistgħu jiġu applikati. L-applikant għandu mbagħad jiġġustifika fis-sommarji li mhumiex kliniċi u f'dawk kliniċi irraġunijiet li għalihom mhuwiex possibbli li tiġi pprvduta informazzjoni kompleta u għandu jipprovdi ġustifikazzjoni tal-bilanċ ta' benefiċċju/riskju għall-prodott orfanu mediċinali kkonċernat.

— Meta aplpikant għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għal prodott orfanu mediċinali jinvoka d-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 10(1)(a) (ii) u l-Parti II-1 ta' dan l-Anness (użu mediċinali stabbilit tajjeb), l-użu sistematiku u dokumentat tas-sustanza kkonċernata jista' jirreferi- bħala deroga- għall-użu ta' dik is-sustanza skond id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 5 ta' din id-Direttiva.

PARTI IV

PRODOTTI MEDIĊINALI TA' TERAPIJA AVVANZATA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dawk il-prodotti huma ppreparati minn ċelloli ottenuti minn pazjent individwali. Iċ-ċelloli huma mbagħad ġenetikament modi-

▼M2

fikati bl-użu ta' vettur ippreparat lest li jikkontjeni l-ġenu approprjat li ġie ppreparat bil-quddiem u li jikkostitwixxi s-sustanza attiva. Il-preparat jerġa' jiġi injettit fil-pazjent u huwa skond id-definizzjoni maħsub għal pazjent singolu. Il-proċess sħiħ ta' fabbrikazzjoni mill-ġbir taċ-ċelloli mill-pazjent sa l-injezzjoni mill-ġdid għall-pazjent għandu jiġi kkunsidrat bħala intervent wieħed.

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

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

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

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

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

Prodotti mediċnali ta' terapija ġenetika jinkludu:

— aċidu nukleiku sempliċi

— aċidu nukeliku kumpless jew vetturi mhux virali

— vetturi virali

— ċelloli ġenetikament modfikati

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

— materjali ta' introduzzjoni: materjali li minnhom is-ustanza attiva hija ffabbrikata bħal, ġenu ta' interess, plażmidi ta' espressjoni, banek ta' ċelloli u stokkijiet virali jew vetturi mhux virali;

— sustanza attiva: vettur rekombinanti, viru, plażmidi sempliċi jew kumplessi, ċelloli li jipproduċu viruijiet, ċelloli *in vitro* ġenetikament modifikati;

— prodott mediċinali lest: sustanza attiva formulata fil-kontenitur finali immedjat tiegħu għall-użu mediċinali maħsub. Skond it-tip ta' prodott mediċinali ta' terapija ġenetika, il-mezz ta' għoti u l-kondizzjonijiet ta' użu jistgħu jinneċessitaw trattament *ex vivo* taċ-ċelloli tal-pazjent (ara 1.1.b).

Attenzjoni speċjali għandha tingħata lill-partiti li ġejjin:

(a) Għandha tingħata informazzjoni dwar il-karatteristiċi rilevanti tal-prodott mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli inkluża l-espressjoni tagħha fil-popolazzjoni taċ-ċelloli mmirata. Informazzjoni li tikkonċerna l-fonti, l-kostruzzjoni, il-karatterizzazzjoni u l-verifika tas-sekwenza ta' kodifikazzjoni tal-ġenu inkluż l-integirtà u l-istabilità tiegħu għandha tiġi pprovduta. Barra mill-ġenu terapewtiku, is-sekwenza kompleta ta' ġeni oħra, elementi regolatorji u s-sinsla tal-vetturi għandhom jiġu pprovduti.

(b) Informazzjoni li tikkonċerna l-karatterizzazzjoni tal-vettur użat għal trasferiment u kunsinna tal-ġeni għandha tiġi pprovduta. Din għandha tinkludi l-karatterizzazzjoni fiżiko kimika tagħha u/jew il-karatterizzazzjoni bijoloġika/immunoloġika.

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

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

(ċ) Il-prinċipji għal banek taċ-ċelloli jew l-istabbiliment u l-karatterizzazzjoni tal-lottijiet taż-żerriegħa għandhom japplikaw għal prodotti mediċinali ta' trasferiment ġenetiku kif approprjat.

▼M2

(d) Il-fonti taċ-ċelloli li jospitaw il-vettur rikombinanti għandhom jiġu pprovduti.

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

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

— L-Akkwist ta' l-annimali

— L-allevament u l-kura ta' l-annimali

— Annimali transġeniċi (metodi ta' ħolqien, karatterizzazzjoni ta' ċelloli transġeniċi, natura tal-ġenu inserit)

— Miżuri għall-prevenzjoni u l-monitoraġġ ta' infezzjonijiet fl-annimali primarji/donaturi.

— Testing għal aġenti infettivi

— Faċilitajiet

— Il-Kontroll tal-materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati.

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

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

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

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

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

Prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatiċi jinkludu:

— Ċelloli manipulati sabiex jimmodifikaw il-proprjetajiet immunoloġiċi, metaboliċi, jew proprjetajiet funzjonali oħra f'aspetti kwalitattivi jew kwantitattivi;

— Ċelloli organizzati, magħżula u manipulati u sussegwentement għaddejjin minn proċess ta' fabbrikazzjoni sabiex jiġi ottenut il-prodott mediċinali lest;

— Ċelloli manipulati u kombinati ma' komponenti mhux ċellulari (eż. matriċi bijoloġiċi jew inerti jew apparat mediku) u li jeżerċitaw l-azzjoni prinċipali maħsuba fil-prodott lest;

— Derivativi awtoloġiċi ta' ċelloli espressi in vitro taħt kondizzjonijiet kulturali speċifiċi;

— Ċelloli ġenetikament modifikati jew manipulati xort' oħra sabiex jesprimu proprjetajiet funzjonali omoloġiċi jew mhux omoloġiċi preċedentement mhux espressi.

Il-proċess sħiħ ta' fabbrikazzjoni mill-ġbir ta' ċelloli mill-pazjent (sitwazzjoni awtoloġika) sa ri-injezzjoni fil-pazjent għandu jiġi kkunsidrat bħala intervent wieħed.

▼M2

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

— materjali ta' introduzzjoni: materjali li minn hija ffabbrikata s-sustanza attiva jiġifieri, organi, tessuti, fluwidi jew ċelloli tal-ġisem;

— sustanza attiva: ċelloli manipulati, listai ta' ċelloli, ċelloli ta' proliferazzjoni u ċelloli użati flimkien ma' matriċi inerti u apparat mediku;

— prodotti mediċinali lesti: is-sustanza attiva formulata fil-kontenitur finali immedjat tagħha għall-użu mediċinali intiż.

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

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

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

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

1. Ċelloli umani somatiċi

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

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

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

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

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

(2) Sistemi ta' bankar taċ-ċelloli

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

(3) Materjali anċillari jew apparat mediku anċillari

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

▼M2

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

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

— L-Akkwist ta' l-annimali

— L-Allevament u l-kura ta' l-annimali

— Annimali ġenetikament modifikati (metodi ta' ħolqien, karatterizzazzjoni ta' ċelloli transġeniċi, in-natura tal-ġenu inserit jew maqtugħ (*knock out*).

— Miżuri għall-prevenzjoni u l-monitoraġġ ta' infezzjonijiet fl-annimali fonti/donaturi

— Testing għal aġenti infettivi inklużi mikro organiżmi trasmessi b'mod vertikali (ukoll retro viruijiet endoġeni)

— Faċilitajiet

— Sistemi ta' bankar taċ-ċelloli

— Il-Kontroll ta' materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati.

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

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

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

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

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

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

(d) L-Intraċċar

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

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

3.1. **Modulu 4**

Għal prodotti mediċinali ta' terapja ġenetika u ta' terapija ta' ċelloli somatiċi, huwa rikonoxxut li ħtiġiet konvenzjonali kif stabiliti fil-Modulu 4 għal testing mhux kliniku ta' prodotti mediċinali jistgħ mhux dejjem ikunu approprjati dovut għall-proprjetajiet uniċi u diversi strutturali u bijoloġiċi tal-prodotti in kwistjoni, inkluż grad għoli ta' speċifiċità ta' l-ispeċi, speċifiċità tas-suġġett, barrieri immunoloġiċi u differenzi fi tweġibiet pleiotropiċi.

Il-ħsieb taħt l-iżvilupp mhux kliniku u l-kriterji wżati sabiex jintagħżlu speċji u mudelli rilevanti għandhom jingħataw titolu approprjat fil-Modulu 2.

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

▼M2

3.2. **Modulu 5**

L-effiċjenza ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandha tintwera kif deskritt fil-Modulu 5. Għal xi prodotti u għal xi indikazzjonijiet terapewtiċi, madankollu, ma jistax ikun possibbli li jitwettqu provi kliniċi konvenzjonali. Kwalunkwe devjazzjoni mil-linji gwida eżistenti għandha tiġi ġustifikata fil-Modulu2.

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

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

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

3.2.1. *Farmakoloġija umana u studji ta' effiċjenza*

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

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

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

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

3.2.2. *Sigurtà*

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

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

▼M2

Ir-riskju ta' kontaminazzjoni b'aġenti potenzjalment trasmessibbli ma jistax jiġ kompletament eliminat fl-użu ta' ċerti prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatiċi u ċerti prodotti mediċnali ta' trasferiment tal-ġeni. Ir-riskju jista' madankollu jiġ minimizzat b'miżuri approprjati kif deskritt fil-Modulu 3.

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

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

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

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

4. DIKJARAZZJONI SPEĊIFIKA DWAR PRODOTTI MEDIĊINALI TA' ETERO-TRAPJANT

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

Għandha titqiegħed emfasi speċifika fuq il-materjali ta' introduzzjoni.

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

— L-Akkwist ta' l-annimali

— L_Allevament u l-kura ta' l-annimali

— Annimali ġenetikament modifikati (metodi ta' ħolqien, karatterizzazzjoni ta' ċelloli transġeniċi, in-natur tal-ġenu inserit jew eliminat (*konck out*)

— Miżuri għall-prevenzjoni u l-monitoraġġ ta' infezzjonijiet f'annimali fonti/donaturi

— Testing għal aġenti infettivi

— Faċilitajiet

— Il-Kontroll ta' materjali ta' introduzzjoni u mhux ipproċessati

— L-Intraċċar.

▼B

ANNESS II

PARTI A

Direttivi mħassra, bl-emendi suċċessivi tagħhom (imsemmija fl-Artikolu 128)

Direttiva tal-Kunsill 65/65/KEE (ĠU 22, 9.2.1965, p. 369/65)

Direttiva tal-Kunsill 66/454/KEE (ĠU 144, 5.8.1966, p. 2658/66)

- Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE (ĠU L 147, 9.6.1975, p. 13)
- Direttiva tal-Kunsill 83/570/KEE (ĠU L 332, 28.11.1983, p. 1)
- Direttiva tal-Kunsill 87/21/KEE (ĠU L 15, 17.1.1987, p. 36)
- Direttiva tal-Kunsill 89/341/KEE (ĠU L 142, 25.5.1989, p. 11)
- Direttiva tal-Kunsill 92/27/KEE (ĠU L 113, 30.4.1992, p. 8)
- Direttiva tal-Kunsill 93/39/KEE (ĠU L 214, 24.8.1993, p. 22)

Direttiva tal-Kunsill 75/318/KEE (ĠU L 147, 9.6.1975, p. 1)

- Direttiva tal-Kunsill 83/570/KEE
- Direttiva tal-Kunsill 87/19/KEE (ĠU L 15, 17.1.1987, p. 31)
- Direttiva tal-Kunsill 89/341/KEE
- Direttiva tal-Kummissjoni 91/507/KEE (ĠU L 270, 26.9.1991, p. 32)
- Direttiva tal-Kunsill 93/39/KEE
- Direttiva tal-Kummissjoni 1999/82/KEE (ĠU L 243, 15.9.1999, p. 7)
- Direttiva tal-Kummissjoni 1999/83/KEE (ĠU L 243, 15.9.1999, p. 9)

Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE

- Direttiva tal-Kunsill 78/420/KEE (ĠU L 123, 11.5.1978, p. 26)
- Direttiva tal-Kunsill 83/570/KEE
- Direttiva tal-Kunsill 89/341/KEE
- Direttiva tal-Kunsill 92/27/KEE
- Direttiva tal-Kunsill 93/39/KEE
- Direttiva tal-Kummissjoni 2000/38/KEE (ĠU L 139, 10.6.2000, p. 28)

Direttiva tal-Kunsill 89/342/KEE (ĠU L 142, 25.5.1989, p. 14)

Direttiva tal-Kunsill 89/343/KEE (ĠU L 142, 25.5.1989, p. 16)

Direttiva tal-Kunsill 89/381/KEE (ĠU L 181, 28.6.1989, p. 44)

Direttiva tal-Kunsill 92/25/KEE (ĠU L 113, 30.4.1992, p. 1)

Direttiva tal-Kunsill 92/26/KEE (ĠU L 113, 30.4.1992, p. 5)

Direttiva tal-Kunsill 92/27/KEE

Direttiva tal-Kunsill 92/28/KEE (ĠU L 113, 30.4.1992, p. 13)

Direttiva tal-Kunsill 92/73/KEE (ĠU L 297, 13.10.1992, p. 8)

▼B

PARTI B

Limiti ta' żmien sa meta għandha ssir transposizzjoni fil-liġi nazzjonali (riferita f'Artikolu 128)

Direttiva	Limitu ta' żmien għat-transposizzjoni
Direttiva 65/65/KEE	31 ta' Diċembru 1966
Direttiva 66/454/KEE	-
Direttiva 75/318/KEE	21 ta' Novembru 1976
Direttiva 75/319/KEE	21 ta' Novembru 1976
Direttiva 78/420/KEE	-
Direttiva 83/570/KEE	31 ta' Ottubru 1985
Direttiva 87/19/KEE	1 ta' Lulju 1987
Direttiva 87/21/KEE	1 ta' Lulju 19871 ta' Jannar 1992 ([44])
Direttiva 89/341/KEE	1 ta' Jannar 1992
Direttiva 89/342/KEE	1 ta' Jannar 1992
Direttiva 89/343/KEE	1 ta' Jannar 1992
Direttiva 89/381/KEE	1 ta' Jannar 1992
Direttiva 91/507/KEE	1 ta' Jannar 1992 ([2]) 1 ta' Jannar 1995 ([3])
Direttiva 92/25/KEE	1 ta' Jannar 1993
Direttiva 92/26/KEE	1 ta' Jannar 1993
Direttiva 92/27/KEE	1 ta' Jannar 1993
Direttiva 92/28/KEE	1 ta' Jannar 1993
Direttiva 92/73/KEE	31 ta' Diċembru 1993
Direttiva 93/39/KEE	1 ta' Jannar 1995 ([4]) 1 ta' Jannar 1998 ([5])
Direttiva 1999/82/KE	1 ta' Jannar 2000
Direttiva 1999/83/KE	1 ta' Marzu 2000
Direttiva 2000/38/KE	5 ta' Diċembru 2001

([1]) Limitu taż-żmien għat-traspożizzjoni applikabbli għall-Greċja, Spanja u l-Portugall
([2]) Ħlief Taqsima A, punt 3.3, f' Parti II tal-Anness
([3]) Limitu taż-żmien għat-traspożizzjoni applikabbli għal Taqsima A, punt 3.3, f' Parti II tal-Anness
([4]) Ħlief għal Artikolu 1(6)
([5]) Limitu taż-żmien għat-traspożizzjoni applikabbli għall-Artikolu 1(7)

▼B

ANNESS III

TABELLA KORRELATTIVA

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 1(1) sa (3)	Art 1(1) sa (3)										
Art 1 (4)			Anness	Art 1(1) u (2)							
Art 1 (5)											Art 1
Art 1(6) sa (9)					Art 1(2)						
Art 1(10)						Art 1(1)					
Art 1 (11) sa (16)			Art 29b, l-1 paragrafu								
Art 1(17) u (18)							Art 1 (2)				
Art 1 (19)								Art 1 (2), it-2 sentenza			
Art 1 (20) sa (26)									Art 1 (2)		
Art 1 (27)			Art 8 (1)								
Art 1 (28)			Art 10 (1)								
Art 2	Art 2 (1)										
Art 3 (1) u (2)	Art 1 (4) u (5) Art 2(3) l-l inċiż										
Art 3 (3) u (4)	Art 2 (3) it-2 u 3 inċiż										
Art 3 (5)					Art 1(1)						
Art 3 (6)						Art 1 (2)					
Art 4 (1)					Art 1(3)						

2001L0083 — MT — 20.07.2009 — 007.001 — 120

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 4 (2)						Art 1(3)					
Art 4 (3)	Art 3, it-2 paragrafu										
Art 4(4)	Art 6										
Art 5	Art 2(4)										
Art 6 (1)	Art 3(1)										
Art 6(2)					Art 2, l-1 sentenza						
Art 7					Art 2, it-2 sentenza						
Art 8(1) u (2)	Art 4(1) u (2)										
Art 8 (3)(a) sa (e)	Art 4, it-3 para. Punt 1 sa 5	Art 1, l-1 paragrafu									
Art 8 (3) (f) sa (i)	Art 4, it-3 para. Punt 6 sa 8.1										
Art 8 (3)(j) sa (l)	Art 4, it-3 para. Punt 9 sa 11										
Art 9					Art 3						
Art 10 (1)	Art 4, it-3 para. Punt 8.2										
Art 10 (2)		Art 1, it-2 paragrafu									
Art 11, punt 1 sa 5.3	Art 4a, punt 1 sa 5.3										
Art 11, punt 5.4	Art 4a, punt 5.4			Art 3							

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 11, punt 5.5 sa 6.4	Art 4a, punt 5.5 sa 6.4										
Art 11, punt 6.5	Art 4a, punt 6.6										
Art 11, punt 7	Art 4a, punt 6.5										
Art 11, punt 8 sa 9					Art 4						
Art 12 (1)			Art 1								
Art 12 (2) u (3)			Art 2								
Art 13											Art 6 (1) u (2)
Art 14 (1) u (2)											Art 7 (1) u (4)
Art 14 (3)											Art 4, it-2 paragrafu
Art 15											Art 8
Art 16											Art 9
Art 17	Art 7										
Art 18	Art 7a										
Art 19			Art 4								
Art 20			Art 5								
Art 21	Art 4b										
Art 22	Art 10 (2)										
Art 23	Art 9a										
Art 24	Art 10 (1)										
Art 25	Art 9										

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 26	Art 5										
Art 27			Art 8								
Art 28(1)			Art 9(3)								
Art 28(2)			Art 9 (1)								
Art 28 (3)			Art 9(2)								
Art 28 (4)			Art 9(4)								
Art 29			Art 10								
Art 30			Art 11								
Art 31			Art 12								
Art 32			Art 13								
Art 33			Art 14(1)								
Art 34			Art 14 (2) sa (4)								
Art 35			Art 15								
Art 36			Art 15a								
Art 37			Art 15b								
Art 38			Art 15c								
Art 39			Art 14(5)								
Art 40			Art 16								
Art 41			Art 17								
Art 42			Art 18								
Art 43			Art 20 (1)								
Art 44			Art 20 (2)								
Art 45			Art 20 (3)								
Art 46			Art 19								

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 47			Art 19a								
Art 48			Art 21								
Art 49			Art 23								
Art 50			Art 24								
Art 51 (1) u (2)			Art 22 (1)								
Art 51(3)			Art 22(2)								
Art 52			Art 25								
Art 53											Art 3
Art 54									Art 2 (1)		
Art 55									Art 3		
Art 56									Art 4 (1)		
Art 57									Art 5 (2)		
Art 58									Art 6		
Art 59									Art 7 (1) u (2)		
Art 60									Art 5(1) u (9)		
Art 61									Art 10(1) sa (4)		
Art 62									Art 2(2) u Art 7(3)		
Art 63 (1)									Art 4 (2)		
Art 63 (2)									Art 8		
Art 63 (3)									Art 10(5)		
Art 64									Art 11 (1)		
Art 65									Art 12		

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 66					Art 5						
Art 67					Art 6(1)						
Art 68											Art 2 (2)
Art 69											Art 7(2) u (3)
Art 70								Art 2			
Art 71								Art 3			
Art 72								Art 4			
Art 73								Art 5(1)			
Art 74								Art 5 (2)			
Art 75								Art 6(2)			
Art 76							Art 2				
Art 77							Art 3				
Art 78							Art 4 (1)				
Art 79							Art 5				
Art 80							Art 6				
Art 81							Art 7				
Art 82							Art 8				
Art 83							Art 9				
Art 84							Art 10				
Art 85											Art 9
Art 86										Art 1 (3) u (4)	
Art 87										Art 2	
Art 88										Art 3 (1) sa (6)	

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 89										Art 4	
Art 90										Art 5	
Art 91										Art 6	
Art 92										Art 7	
Art 93										Art 8	
Art 94										Art 9	
Art 95										Art 10	
Art 96										Art 11	
Art 97 (1) sa (4)										Art 12 (1) u (2)	
Art 97 (5)										Art 12 (4)	
Art 98										Art 13	
Art 99										Art 14	
Art 100											Art 6 (3)
Art 101			Art 29e								
Art 102			Art 29a								
Art 103			Art 29c								
Art 104			Art 29d								
Art 105			Art 29f								
Art 106 (1)			Art 29g								
Art 106 (2)			Art 29b, it-2 paragrafu								
Art 107			Art 29h								
Art 108			Art 29i								
Art 109						Art 3 (1) sa (3)					

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 110						Art 3 (4)					
Art 111 (1)			Art 26, l-1 u t-2 paragrafi								
Art 111 (2)				Art 4 (1)							
Art 111 (3)			Art 26, it3 paragrafu								
Art 112	Art 8		Art 27								
Art 113				Art 4 (2)		Art 4 (2)					
Art 114 (1)				Art 4 (3)							
Art 114 (2)						Art 4 (3)					
Art 115						Art 4 (1)					
Art 116	Art 11										
Art 117			Art 28								
Art 118			Art 29								
Art 119											Art 4 (1)
Art 120		Art 2a, l-1 paragrafu									
Art 121		Art 2b	Art 37a								
Art 122			Art 30								
Art 123			Art 33								
Art 124											Art 5
Art 125	Art 12		Art 31				Art 4 (2)		Art 11(2)	Art 12(3)	
Art 126, l-1 paragrafu	Art 21										
Art 126, it-2 paragrafu			Art 32								
Art 127			Art 28a								

▼B

Din id-Dir	65/65/KEE	75/318/KEE	75/319/KEE	89/342/KEE	89/343/KEE	89/381/KEE	92/25/KEE	92/26/KEE	92/27/KEE	92/28/KEE	92/73/KEE
Art 128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Art 129	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Art 130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anness I		Anness									
Anness II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anness III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-