

**REGOLAMENT DELEGAT TAL-KUMMISSJONI (UE) 2017/1569****tat-23 ta' Mejju 2017****li jissupplimenta l-ir-Regolament (UE) Nru 536/2014 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill billi jispjefika l-prinċipji u l-linji gwida dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem u l-arrangamenti għall-ispezzjonijiet****(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)**

IL-KUMMISSJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidrat it-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Regolament (UE) Nru 536/2014 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-16 ta' April 2014 dwar il-provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, u li jhassar id-Direttiva 2001/20/KE <sup>(1)</sup>, b'mod partikolari l-Artikolu 63(1) tiegħu,

Billi:

- (1) Il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem tiżgura li jkun hemm konsistenza bejn il-lottijiet tal-istess prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni li jintuża fl-istess provi kliniċi jew fi provi kliniċi differenti, u li l-bidliet waqt l-iżvilupp ta' prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jiġu dokumentati u ġustifikati kif xieraq. Il-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jgħalluq sfidi addizzjonali meta mqabbla tal-manifattura ta' prodotti mediċinali awtorizzati għax ma jeżistux metodi fissi, jeżistu bosta mudelli ta' provi kliniċi u għaldaqstant jeżistu diversi mudelli tal-ippakkjar. Hafna drabi dawn l-isfidi huma dovuti għall-htieġa ta' każwalizzazzjoni u habi tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-finijiet tal-prova klinika (is-satar). It-tossicità, il-potenza u l-potenzjal ta' sensitizzar tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem jaf ma jingharfux għalkollox waqt il-prova, u għalhekk f'dan il-każ hu ferm iżjed importanti li jonqsu kemm jista' jkun ir-riskji kollha ta' kontaminazzjoni kroċjata milli fil-prodotti mediċinali awtorizzati. Minhabba din il-kumplessità, l-operazzjonijiet tal-manifattura għandhom ikunu soġġetti għal sistema tal-kwalità tal-farmaċewtika tassew effettiva.
- (2) Il-passi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali awtorizzati biex jitqieghdu fis-suq u tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni huma bbażati fuq l-istess prinċipji. Hafna drabi, l-istess siti tal-manifattura jimmanifatturaw kemm il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u anki l-prodotti mediċinali awtorizzati biex jitqieghdu fis-suq. Għaldaqstant il-prinċipji u l-linji gwida dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem għandhom ikunu allinjati kemm jista' jkun ma' dawk applikabbli għall-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem.
- (3) B'konformità mal-Artikolu 61(5) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, ċerti proċessi ma jehtigux l-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 61(1) ta' dak ir-Regolament. B'konformità mal-Artikolu 63(2) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ma tapplikax għal dawk il-proċessi.
- (4) Sabiex il-manifattur ikun jista' jikkonforma ma-prassi tajba tal-manifattura għall-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, hemm bżonn il-koperazzjoni bejn il-manifattur u l-isponser. Bl-istess mod, sabiex l-isponser ikun jista' jikkonforma mar-rekwiżiti tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, hemm bżonn ukoll il-koperazzjoni mal-manifattur. Meta l-manifattur u l-isponser ikunu entitajiet legali differenti, l-obbligi tal-manifattur u tal-isponsor fil-konfront ta' xulxin għandhom jiġu speċifikati fi ftehim tekniku bejniethom. Dan il-ftehim għandu jipprevedi l-qsim tar-rapporti tal-ispezzjonijiet u l-iskambju tal-informazzjoni dwar kwistjonijiet tal-kwalità.
- (5) Il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni importati fl-Unjoni għandhom jiġu manifatturati billi jiġu applikati standards tal-kwalità li jkunu mill-inqas ekwivalenti għal dawk fl-Unjoni. Għal din ir-raġuni, fl-Unjoni għandhom jithallew jiġu importati biss dawk il-prodotti manifatturati minn manifattur ta' pajjiż terz li hu intitolat jew awtorizzat biex jagħmel dan skont il-liġijiet tal-pajjiż fejn il-manifattur ikun jinsab.
- (6) Kull manifattur għandu jhaddem sistema effettiva li tassigura l-kwalità tal-operazzjonijiet tal-manifattura jew tal-importazzjoni tiegħu. Biex tkun effettiva, din is-sistema tehtieġ l-implimentazzjoni ta' sistema tal-kwalità

<sup>(1)</sup> ĠUL 158, 27.5.2014, p. 1.

tal-farmaċewtika. Id-dokumentazzjoni tajba hija parti essenzjali minn sistema tal-assigurazzjoni tal-kwalità. Is-sistema tad-dokumentazzjoni tal-manifatturi għandha tippermetti li tiġi ntraċċata l-istorja tal-manifattura ta' kull lott u kull bidla li ssir waqt l-iżvilupp ta' prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni.

- (7) Għandhom jiġu stabbiliti prinċipji u linji gwida dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem, b'rabta mal-ġestjoni tal-kwalità, il-persunal, il-bini, l-apparat, id-dokumentazzjoni, il-produzzjoni, il-kontroll tal-kwalità, l-operazzjonijiet subkontrattati, l-ilmenti, l-irtirar tal-prodotti, u l-awto-spezzjonijiet.
- (8) Jixraq li jinkiseb fajl tal-ispeċifikazzjoni tal-prodott li jgħaqqad u jiġbor kull dokument ta' referenza essenzjali biex ikun żgurat li l-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jkunu manifatturati skont il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u l-awtorizzazzjoni tal-provi kliniċi.
- (9) Il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ta' terapija avvanzata għandhom karatteristiċi speċjali u għalhekk id-dispożizzjonijiet dwar il-prassi tajba tal-manifattura għandhom jiġu adattati għal daww il-prodotti b'konformità mal-approċċ ibbażat fuq ir-riskju. Fejn jidhru l-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li jiġu kummerċjalizzati fl-Unjoni, l-Artikolu 5 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill<sup>(1)</sup> jipprevedi għal dan l-adattament. Il-linji gwida tal-Kummissjoni msemmija fl-Artikolu 5 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007 għandhom jistabbilixxu wkoll ir-rekwiżiti dwar il-prassi tajba tal-manifattura applikabbli għal prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ta' terapija avvanzata.
- (10) Sabiex tkun żgurata l-konformità mal-prinċipji u mal-linji gwida dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, għandhom jiġu stabbiliti dispożizzjonijiet fuq l-ispezzjonijiet mill-awtoritajiet kompetenti tal-Istati Membri. L-Istati Membri ma għandhomx ikunu obbligati jispezzjonaw b'rutina lill-manifatturi ta' pajjiżi terzi tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni. Il-ħtieġa għal dawn l-ispezzjonijiet għandha tiġi stabbilita skont approċċ ibbażat fuq ir-riskju, iżda l-manifatturi ta' pajjiżi terzi għandhom mill-anqas jiġu spezzjonati jekk ikun hemm suspett li l-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni mhumiex jiġu manifatturi bi standards tal-kwalità li jkunu mill-inqas ekwivalenti għal daww applikabbli fl-Unjoni.
- (11) L-ispetturi għandhom jikkunsidraw il-linji gwida tal-Kummissjoni dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem. Sabiex jinkiseb u jinżamm rikonossiment reċiprodu tas-sejbiet tal-ispezzjonijiet fl-Unjoni u sabiex teħfief il-koperazzjoni tal-Istat Membri, għandhom jinholqu standards rikonossuti b'mod komuni għat-tweġiq tal-ispezzjonijiet dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni bl-għamla ta' proċeduri. Il-linji gwida tal-Kummissjoni u dawn il-proċeduri għandhom jinżammu u jiġu aġġornati b'mod regolari, skont l-iżviluppi tekniċi u xjentifiċi.
- (12) Waqt l-ispezzjonijiet fuq il-post, l-ispetturi għandhom jivverifikaw jekk sit jirrispettax il-prassi tajba tal-manifattura kemm għall-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u anki għall-prodotti mediċinali awtorizzati biex jitqiegħdu fis-suq. Minhabba f'hekk, u biex tkun żgurata s-supervizjoni effettiva, il-proċeduri u s-setgħat biex isiru spezzjonijiet għal verifika li qed tithaddem prassi tajba tal-manifattura għall-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem għandhom jiġu allinjati kemm jista' jkun ma' daww għall-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem.
- (13) Sabiex ikun żgurat li l-ispezzjonijiet huma effettivi, l-ispetturi għandhom jingħataw is-setgħa kif xieraq.
- (14) F'każ ta' nuqqas ta' konformità mal-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem, l-Istati Membri għandhom ikunu jistgħu jiehdu azzjoni.
- (15) L-awtoritajiet kompetenti għandhom jintalbu jwaqqfu sistemi tal-kwalità biex jiżguraw li l-proċeduri tal-ispezzjoni ikunu qed jiġu rispettati u sorveljati b'mod konsistenti. Sistema tal-kwalità li taħdem tajjeb għandha tinkludi struttura organizzattiva, proċessi u proċeduri ċari, inkluż il-proċeduri operattivi standard li jridu jimxu magħhom l-ispetturi biex iwettqu dmirijiethom, dettalji definiti b'mod ċar dwar id-doveri u r-responsabbiltajiet tal-ispetturi, u r-rekwiżiti tat-taħriġ kontinwu, kif ukoll ir-rizorsi u l-mekkanizmi xierqa li għandhom l-għan jiegħlbu n-nuqqas ta' konformità.
- (16) Dan ir-Regolament għandu japplika mill-istess data tad-Direttiva tal-Kummissjoni (UE) 2017/1572<sup>(2)</sup>,

<sup>(1)</sup> Ir-Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-13 ta' Novembru 2007 dwar prodott mediċinali ta' terapija avvanzata u li jemenda d-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) Nru 726/2004 (ĠU L 324, 10.12.2007, p. 121).

<sup>(2)</sup> Id-Direttiva tal-Kummissjoni (UE) 2017/1572 tal-15 ta' Settembru 2017 li tissupplimenta lid-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill b'rabta mal-prinċipji u l-linji gwida dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (ara l-paġna 44 ta' dan il-Ġurnal Uffiċjali).

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

## KAPITOLU I

### ID-DISPOŻIZZJONIJIET ĠENERALI

#### Artikolu 1

#### Is-sugġett

Dan ir-Regolament jispjefika l-prinċipji u l-linji gwida dwar il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem, li l-manifattura jew l-importazzjoni tagħhom teħtieġ l-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 61(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, u jstabbilixxi l-arranġamenti għall-ispezzjonijiet tal-manifatturi b'rabta mal-konformità mal-prassi tajba tal-manifattura skont l-Artikolu 63(4) ta' dak ir-Regolament.

#### Artikolu 2

#### Definizzjonijiet

Għall-finijiet ta' dan ir-Regolament, għandhom japplikaw dawn id-definizzjonijiet:

- (1) "manifattur" tfisser kull persuna involuta f'attivitajiet li għalihom hemm bżonn awtorizzazzjoni skont l-Artikolu 61(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014;
- (2) "manifattur ta' pajjiż terz" tfisser kull persuna stabbilita f'pajjiż terz u li tkun involuta f'operazzjonijiet tal-manifattura f'dak il-pajjiż terz;
- (3) "fajl tal-ispeċifikazzjoni tal-prodott" tfisser fajl ta' referenza li jkun fih kull informazzjoni meħtieġa, jew li jirreferi għal fajls li jkun fihom kull informazzjoni meħtieġa, biex isir abbozz ta' struzzjonijiet dettaljati bil-miktub dwar l-ipproċessar, l-ippakkjar, il-kontroll tal-kwalità, l-ittestjar u l-hruġ tal-lottijiet ta' prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u biex issir ċertifikazzjoni tal-lott.
- (4) "validazzjoni" tfisser l-azzjoni biex jinkisbu provi, b'konformità mal-prinċipji ta' prassi tajba tal-manifattura, li xi proċedura, proċess, apparat, materjal, attività jew sistema tassew iwasslu għar-riżultati mistennija.

## KAPITOLU II

### IL-PRASSI TAJBA TAL-MANIFATTURA

#### Artikolu 3

#### Il-konformità mal-prassi tajba tal-manifattura

1. Il-manifattur għandu jiżgura li l-operazzjonijiet tal-manifattura jsiru skont il-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni speċifikata f'dan ir-Regolament u soġġetti għal awtorizzazzjoni kif imsemmi fl-Artikolu 61(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014.
2. Meta jimporta prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, id-detentur tal-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 61(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 għandu jiżgura li l-prodotti jkunu ġew immanifatturati billi jiġu applikati standards tal-kwalità li jkunu mill-inqas ekwivalenti għal dawk stabbiliti f'dan ir-Regolament u fir-Regolament (UE) Nru 536/2014, li l-manifattur ta' pajjiż terz hu awtorizzat jew intitolat skont il-liġijiet ta' dak il-pajjiż biex jimmanifattura dawk il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni f'dak il-pajjiż terz.

#### Artikolu 4

#### Il-konformità mal-awtorizzazzjoni tal-provi kliniċi

1. Il-manifattur għandu jiżgura li kull operazzjoni tal-manifattura għall-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ssir skont id-dokumentazzjoni u l-informazzjoni li ta l-isponsor skont l-Artikolu 25 tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 u kif awtorizzat skont il-proċedura stabbilita fil-Kapitolu II, jew jekk id-dokumentazzjoni u l-informazzjoni għet sussegwentement emendata, fil-Kapitolu III tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 imsemmi hawn fuq.
2. Il-manifattur għandu jirrevedi b'mod regolari l-metodi tal-manifattura tiegħu fid-dawl tal-progress xjentifiku u tekniku u tal-għarfien li jikseb l-isponsor waqt l-iżvilupp tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni.

Il-manifattur għandu jinforma lill-isponsor dwar ir-reviżjonijiet tiegħu tal-metodi tal-manifattura.

Jekk wara revizjoni jkun hemm bżonn emenda fl-awtorizzazzjoni tal-provi kliniċi, l-applikazzjoni għall-emenda għandha titressaq skont l-Artikolu 16 tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 meta l-bidla fil-prova klinika hija modifika sostanzjali jew l-emenda għandha ssir skont l-Artikolu 81(9) ta' dak ir-Regolament meta l-bidla fil-prova klinika mhix modifika sostanzjali.

*Artikolu 5***Is-sistema tal-kwalità tal-farmaċewtika**

1. Il-manifattur għandu jstabbilixxi, jimplimenta u jhaddem arranġamenti organizzati effettivi biex jiżgura li prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jkollhom il-kwalità meħtieġa għall-użu maħsub tagħhom. Dawk l-arranġamenti għandhom jinkludu l-holqien ta' prassi tajba tal-manifattura u ta' kontroll tal-kwalità.
2. Il-manigment superjuri u l-persunal minn dipartimenti differenti għandhom jieħdu sehem fil-holqien tas-sistema tal-kwalità tal-farmaċewtika

*Artikolu 6***Il-persunal**

1. F'kull sit tal-manifattura, il-manifattur għandu jkollu biżżejjed personal kompetenti u kwalifikat kif xieraq biex ikun jista' jiżgura li l-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jkollhom il-kwalità meħtieġa għall-użu maħsub tagħhom.
2. Id-doveri tal-persunal manigerjali u superviżorju, inkluż tal-persuni kwalifikati, responsabbli għat-twettiq u t-thaddim tal-prassi tajba tal-manifattura għandhom jiġu definiti fid-deskrizzjonijiet tal-impjeg tagħhom. Ir-relazzjonijiet ġerarkiċi tagħhom għandhom jiġu stabbiliti fit-tabella organizzattiva. It-tabella organizzattiva u d-deskrizzjonijiet tal-impjeg għandhom jiġu approvati skont il-proċeduri interni tal-manifattur.
3. Il-persunal imsemmi fil-paragrafu 2 għandu jinghata awtorità biżżejjed biex jassumi r-responsabbiltà tiegħu kif xieraq.
4. Il-persunal għandu jirċievi tahrig tal-bidu u kontinwu li jkopri b'mod partikolari dawn l-oqsma:
  - (a) it-teorija u l-applikazzjoni tal-kuncett tal-kwalità tal-farmaċewtika;
  - (b) il-prassi tajba tal-manifattura.Il-manifattur għandu jivverifika l-effikaċja tat-tahrig.
5. Il-manifattur għandu johloq programmi ta' iġjene li jkunu jinkludu proċeduri relatati mas-saħha, il-prattika tal-iġjene u l-ilbies tal-persunal. Il-programmi għandhom jiġu adattati għall-operazzjonijiet tal-manifattura li jridu jitwettqu. Il-manifattur għandu jiżgura li l-programmi jiġu osservati.

*Artikolu 7***Il-bini u l-apparat**

1. Il-manifattur għandu jiżgura li l-bini u l-apparat tal-manifattura jkunu jinsabu, jitfasslu, jinbnew, jiġu adattati u jinżammu biex jaqdu l-operazzjonijiet maħsuba.
2. Il-manifattur għandu jiżgura li l-bini u l-apparat tal-manifattura jiġu stabbiliti, jitfasslu u jithaddmu b'tali mod li jnaqqsu kemm jista' jkun ir-riskju tal-iżball u li jippermettu tindif u manutenzjoni effettivi halli jevitaw kontaminazzjoni, kontaminazzjoni kroċjata u kull effett hażin fuq il-kwalità tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni.
3. Il-manifattur għandu jiżgura li daww il-bini u l-apparat li għandhom jintużaw għall-operazzjonijiet tal-manifattura u li jkunu kritiċi għall-kwalità tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, għandhom ikunu soġġetti għal kwalifika u validazzjoni xierqa.

*Artikolu 8***Id-dokumentazzjoni**

1. Il-manifattur għandu jstabbilixxi u jaġġorna sistema tad-dokumentazzjoni li tirreġistra dawn li ġej, u meta xieraq jitqiesu l-attivitajiet imwettqa:
  - (a) l-ispeċifikazzjonijiet;
  - (b) il-formuli tal-manifattura;
  - (c) l-istruzzjonijiet tal-ipproċessar u tal-ippakkjar;

- (d) il-proċeduri u l-protokoll, inkluż il-proċeduri għal operazzjonijiet u kundizzjonijiet ġenerali tal-manifattura;
- (e) ir-reġistri, b'mod partikolari li jkopru l-operazzjonijiet varji tal-manifattura mwettqa u r-reġistri dwar il-lottijiet;
- (f) il-ftehimiet tekniċi;
- (g) iċ-ċertifikati tal-analiżijiet.

Id-dokumenti speċifiċi għal kull prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għandhom ikunu konsistenti mal-fajl rilevanti tal-ispeċifikazzjoni tal-prodott.

2. Is-sistema tad-dokumentazzjoni għandha tiżgura l-kwalità u l-integrità tad-dejta. Id-dokumenti għandhom ikunu ċari, minghajr żbalji u jinżammu aġġornati.
3. Il-manifattur għandu jzomm il-fajl tal-ispeċifikazzjoni tal-prodott u d-dokumentazzjoni tal-lottijiet għal mill-anqas hames snin minn meta titlesta jew tiegħi l-aħħar prova klinika li fiha jkun intuża l-lott.
4. Meta d-dokumentazzjoni tiġi rreġistrata b'sistemi elettronici, fotografici jew sistemi oħra tal-ipproċessar tad-dejta, il-manifattur għandu qabelhejn jivvalida s-sistemi biex jiżgura li dik id-dejta tiġi rreġistrata kif xieraq waqt il-perjodu tar-reġistrazzjoni stabbiliti fil-paragrafu 3. Id-dejta rreġistrata minn dawn is-sistemi għandha ssir disponibbli b'mod li tinqara.
5. Id-dejta rreġistrata b'mod elettroniku għandha tkun protetta kontra l-aċċess illeċitu, it-telf jew il-ħsara tad-dejta, permezz ta' tekniki bħad-dupplikazzjoni, il-backup u t-trasferiment lejn sistema oħra tar-reġistrazzjoni. Għandhom jinżammu r-rekords tal-verifiki, jiġifieri r-rekords ta' kull bidla jew tnehhija minn dik id-dejta.
6. Meta tintalab, id-dokumentazzjoni għandha tingħadda lill-awtorità kompetenti.

#### Artikolu 9

### Il-produzzjoni

1. Il-manifattur għandu jwettaq l-operazzjonijiet tal-produzzjoni skont struzzjonijiet u proċeduri stabbiliti minn qabel.

Il-manifattur għandu jiżgura li jkun hemm riżorsi xierqa u biżżejjed għall-kontrolli ta' matul il-proċess u li kull devjazzjoni tal-proċess u kull difett tal-prodott jiġu ddokumentati u investigati bir-reqqa.

2. Il-manifattur għandu jiehu l-miżuri tekniċi u organizzazzjonali xierqa biex jevita l-kontaminazzjonijiet kroċjati u t-taħlit bla ħsieb tas-sustanzi. Waqt l-operazzjoni tal-habi, u wara, għandha tingħata attenzjoni partikolari għat-trattament tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni.
3. Il-proċess tal-manifattura għandu jiġi vvalidat kollu kemm hu, sakemm ikun xieraq, filwaqt li titqies il-fażi tal-iżvilupp tal-prodott.

Il-manifattur għandu jidentifika l-istadji tal-proċess li jiżguraw is-sikurezza tas-sugġetti, bħall-isterilizzazzjoni, u l-affidabbiltà u s-sodezza tad-dejta tal-prova klinika gġenerata waqt il-prova klinika. Dawk l-istadji kritiċi tal-proċess għandhom jiġu vvalidati, u jibqgħu jiġu vvalidati b'mod regolari.

Kull stadju tat-tfassil u tal-iżvilupp tal-proċess tal-manifattura għandu jiġi ddokumentat bis-shih.

#### Artikolu 10

### Il-kontroll tal-kwalità

1. Il-manifattur għandu jistabbilixxi u jhaddem sistema tal-kontroll tal-kwalità li tkun fl-awtorità ta' persuna bil-kwalifiki meħtieġa u li tkun indipendenti mill-produzzjoni.

Dik il-persuna għandu jkollha aċċess għal laboratorju tal-kontroll tal-kwalità wiehed jew aktar li jkunu mghammra kif xieraq u bil-persunal meħtieġ biex ikunu jistgħu jsiru l-eżaminazzjonijiet u l-ittestjar meħtieġa tal-materjali tal-bidu u tal-materjali tal-ippakkjar u l-ittestjar tal-prodotti mediċinali intermedji u lesti.

2. Il-manifattur għandu jiżgura li laboratorji tal-kontroll tal-kwalità jkunu konformi mal-informazzjoni mogħtija fid-dossier tal-applikazzjoni, imsemmija fl-Artikolu 25(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, kif awtorizzat mill-Istati Membri.
3. Meta l-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jiġu importati minn pajjiżi terzi, fl-Unjoni mhux obligatorju li jsir kontroll analitiku.

4. Waqt l-aħħar kontroll tal-prodott mediċinali lest fil-faži ta' investigazzjoni, u qabel jinħareġ mill-manifattur, il-manifattur għandu jqis:
- (a) ir-riżultati analitiċi;
  - (b) il-kundizzjonijiet tal-produzzjoni;
  - (c) ir-riżultati tal-kontrolli ta' waqt il-proċess;
  - (d) l-eżaminazzjoni tad-dokumenti tal-manifattura;
  - (e) il-konformità tal-prodott mal-ispeċifikazzjonijiet tiegħu;
  - (f) il-konformità tal-prodott mal-awtorizzazzjoni tal-prova klinika;
  - (g) l-eżaminazzjoni tal-ippakkjar finali lest.

#### Artikolu 11

### Iż-żamma tal-kampjuni użati għall-kontroll tal-kwalità

1. Il-manifattur għandu jzomm biżżejjed kampjuni ta' kull lott tal-prodott ifformulat fi kwantità, tal-komponenti tal-ippakkjar ewlenin li jintużaw għal kull lott ta' prodott mediċinali lest fil-faži ta' investigazzjoni u ta' kull lott ta' prodott mediċinali lesti fil-faži ta' investigazzjoni għal mill-inqas sentejn minn meta titlesta jew tieqaf l-aħħar prova klinika li fiha jkun intuża l-lott.

Il-kampjuni tal-materjali tal-bidu, għajr is-solventi, il-gassijiet jew l-ilma, li jintużaw fil-proċess tal-manifattura għandhom jinżammu mill-manifattur għal mill-inqas sentejn wara r-rilaxx tal-prodott mediċinali fil-faži ta' investigazzjoni. Iżda dak il-perjodu jista' jiqsar jekk il-perjodu tal-istabbiltà tal-materjal tal-bidu, kif indikat fl-ispeċifikazzjoni rilevanti, ikun iqsar.

F'kull każ, il-manifattur għandu jzomm il-kampjuni għad-dispożizzjoni tal-awtoritajiet kompetenti.

2. Malli ssir l-applikazzjoni mill-manifattur, l-awtorità kompetenti tista' tikkonċedi deroga mill-paragrafu 1 għat-tehdid tal-kampjuni u għaž-żamma tal-materjali tal-bidu u ta' ċerti prodotti manifatturati individwalment jew fi kwantitajiet żgħar, jew meta l-hażna tagħhom tista' tohloq problemi speċjali.

#### Artikolu 12

### Ir-responsabbiltajiet tal-persuna kwalifikata

1. Il-persuna kwalifikata msemmija fl-Artikolu 61(2)(b) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 għandha tkun responsabbli għal dan:

- (a) meta l-prodotti mediċinali fil-faži ta' investigazzjoni jkunu qed jiġu manifatturati fl-Istat Membru kkonċernat, tivverfika li kull lott tal-produzzjoni jkun ġie manifatturat u vverifikat skont ir-rekwiżiti tal-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-faži ta' investigazzjoni stabbiliti f'dan ir-Regolament u l-informazzjoni mogħtija skont l-Artikolu 25 tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, filwaqt li jitqiesu l-linji gwida msemmija fl-Artikolu 63(1) ta' dak ir-Regolament;
- (b) meta l-prodotti mediċinali fil-faži ta' investigazzjoni jkunu qed jiġu manifatturati f'pajjiż terz, tivverfika li kull lott tal-produzzjoni jkun ġie manifatturat u vverifikat skont l-istandards tal-kwalità li mill-anqas ikunu ekwivalenti għal dawk stabbiliti f'dan ir-Regolament u l-informazzjoni mogħtija skont l-Artikolu 25 tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, filwaqt li jitqiesu l-linji gwida msemmija fl-Artikolu 63(1) ta' dak ir-Regolament.

Il-persuna kwalifikata għandha tiċċertifika f'reġistru jew f'dokument ekwivalenti maħsub għal dak il-ghan li kull lott tal-produzzjoni hu konformi mar-rekwiżiti stabbiliti fil-paragrafu 1.

2. Ir-reġistru jew id-dokument ekwivalenti għandu jinżamm agġornat hekk kif jitwettqu l-operazzjonijiet u għandu jithalla għad-dispożizzjoni tal-awtorità kompetenti għal mill-anqas hames snin minn meta titlesta jew tieqaf l-aħħar prova klinika li fiha jkun intuża l-lott.

#### Artikolu 13

### L-operazzjonijiet subkontrattati

1. Kull operazzjoni tal-manifattura jew xi operazzjoni marbuta magħha jiġu subkontrattati, is-subkontrattar għandu jkun soġġett għal kuntratt bil-miktub.

2. Il-kuntratt għandu jistabbilixxi b'mod ċar ir-responsabbiltajiet ta' kull parti. Dan għandu jistabbilixxi obbligu lill-parti li lilha jiġu subkuntrattati l-operazzjonijiet biex issegwi l-prassi tajba tal-manifattura u jistabbilixxi l-mod kif il-persuna kwalifikata responsabbli biex tiċcertifika kull lott għandha tassumi r-responsabbiltà tagħha.
3. Il-parti li lilha jiġu subkuntrattati l-operazzjonijiet ma għandhiex tagħti l-operazzjonijiet fdati lilha b'subkuntratt lil haddieħor mingħajr l-awtorizzazzjoni bil-miktub mingħand min taħta l-kuntratt.
4. Il-parti li lilha jiġu subkuntrattati l-operazzjonijiet għandha tikkonforma mal-prinċipji u l-linji gwida dwar il-prassi tajba tal-manifattura applikabbli għall-operazzjonijiet konċernati u għandha tilqa' l-ispezzjonijiet li jagħmlu l-awtorità kompetenti skont l-Artikolu 63(4) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014.

#### Artikolu 14

### L-ilmenti, l-irtirar tal-prodott u l-kxif ta' emerġenza

1. B'koperazzjoni mal-isponser, il-manifattur għandu jimplementa sistema għar-registrazzjoni u reviżjoni tal-ilmenti flimkien ma' sistema effettiva għall-irtirar minnufih u f'kull hin tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni li jkunu diġà dahlu fin-netwerk tad-distribuzzjoni. Il-manifattur għandu jirreġistra u jinvestiga kull ilment li jkollu x'jaqsam ma' difett u għandu jinforma lill-isponser u lill-awtorità kompetenti tal-Istati Membri kkonċernata b'kull difett li jista' jwassal għal irtirar jew restrizzjoni mhux normali fuq il-provvista.

Għandu jiġi identifikat kull sit tal-provi u, kemm jista' jkun, għandhom jiġu indikati wkoll il-pajjiżi tad-destinazzjoni.

F'każ ta' prodott mediċinali awtorizzat fil-fażi ta' investigazzjoni, b'koperazzjoni mal-isponser, il-manifattur għandu jinforma lid-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni b'kull difett li jista' jkun relatat ma' dak il-prodott.

2. Jekk skont il-protokoll ta' prova klinika jkun hemm bżonn jinhibew il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, il-manifattur flimkien l-isponser għandhom jimplementaw procedura għall-kxif malajr tal-prodotti mohbija, meta din tkun meħtieġa għal irtirar minnufih kif jissewma fil-paragrafu 1. Il-manifattur għandu jiżgura li l-proċedura tikxef l-identità tal-prodott mistur biss meta dan ikun meħtieġ.

#### Artikolu 15

### L-awtospezzjoni mill-manifattur

Il-manifattur għandu jwettaq spezzjonijiet regolari bhala parti mis-sistema tal-kwalità tal-farmaċewtika halli jissorvelja l-implimentazzjoni u l-osservanza tal-prassi tajba tal-manifattura. Dan għandu jiehu kull azzjoni korrettiva meħtieġa u jwettaq kull miżura preventiva meħtieġa.

Il-manifattur għandu jzomm rekords ta' kull spezzjoni bhal din u ta' kull azzjoni korrettiva jew miżura preventiva li tittiehed sussegwentement.

#### Artikolu 16

### Il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ta' terapija avvanzata

Il-prinċipji dwar il-prassi tajba tal-manifattura għandhom jiġu adattati għall-karatteristiċi speċifiċi ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata meta dawn jintużaw bhala prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni. Il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, li fl-istess waqt mhumiex prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, għandhom jiġu manifatturati skont il-linji gwida msemmija fl-Artikolu 5 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007.

#### KAPITOLU III

### L-ISPEZZJONIJIET

#### Artikolu 17

### Is-superviżjoni permezz ta' spezzjoni

1. Permezz ta' spezzjonijiet regolari kif jissewma fl-Artikolu 63(4) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014, l-Istat Membru għandu jiżgura li d-detenturi tal-awtorizzazzjoni kif jissewma fl-Artikolu 61(1) ta' dak ir-Regolament ikunu konformi mal-prinċipji dwar il-prassi tajba tal-manifattura stabbiliti f'dan ir-Regolament u jqisu l-linji gwida msemmija fit-tieni subparagrafu tal-Artikolu 63(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014.

2. Minghajr preġudizzju għal xi arranġamenti li jaf ikunu ġew konklużi bejn l-Unjoni u l-pajjiżi terzi, awtorità kompetenti tista' titlob lill-manifattur ta' pajjiż terz biex jilqa' spezzjoni kif jissema fl-Artikolu 63(4) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 u f'dan ir-Regolament. Dan ir-Regolament japplika *mutatis mutandis* għal dawn l-ispezzjonijiet fil-pajjiżi terzi.

3. L-Istati Membri għandhom jagħmlu spezzjonijiet lill-manifatturi ta' pajjiżi terzi biex jiżguraw li l-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni li jiġu importati fl-Unjoni, ikunu ġew manifatturi billi jiġu applikati standards tal-kwalità li jkunu mill-anqas ekwivalenti għal dawk stabbiliti fl-Unjoni.

L-Istati Membri mhumiex obbligati jispezzjonaw b'rutina lill-manifatturi ta' pajjiżi terzi tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni. Il-htieġa għal dawn l-ispezzjonijiet għandha tistrieħ fuq valutazzjoni tar-riskju, iżda mill-anqas għandha ssir jekk l-Istati Membri jkollhom raġunijiet biex jissuspettaw li l-istandards tal-kwalità applikati għall-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni li jiġu importati fl-Unjoni huma inqas minn dawk stabbiliti f'dan ir-Regolament u fil-linji gwida msemmija fit-tieni subparagrafu tal-Artikolu 63(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014.

4. Jekk ikun hemm bżonn, l-ispezzjonijiet jistgħu jsiru għall-għarrieda.

5. Wara l-ispezzjoni, l-ispettur għandu jhejji rapport tal-ispezzjoni. Qabel ma r-rapport jiġi adottat minn awtorità kompetenti, il-manifattur għandu jinghata l-opportunità biex iressaq il-kummenti tiegħu dwar is-sejbiet fir-rapport.

6. Meta s-sejbiet fir-rapport finali juru li l-manifattur hu konformi mal-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, l-awtorità kompetenti għandha tohrog ċertifikat ta' prassi tajba tal-manifattura lill-manifattur fi żmien 90 jum mill-ispezzjoni.

7. L-awtorità kompetenti għandha ddahhal iċ-ċertifikat tal-prassi tajba tal-manifattura maħruġ minnha fil-bażi tad-dejta tal-Unjoni msemmija fl-Artikolu 111(6) tad-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill <sup>(1)</sup>.

8. Meta l-ispezzjoni ssib li l-manifattur mhux konformi mal-prassi tajba tal-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, l-awtorità kompetenti għandha ddahhal din l-informazzjoni fil-bażi tad-dejta tal-Unjoni msemmija fl-Artikolu 111(6) tad-Direttiva 2001/83/KE.

9. Meta tirċievi talba raġunata, l-awtorità kompetenti għandha tibghat ir-rapporti tal-ispezzjoni msemmija fil-paragrafu 5 b'mod elettroniku lill-awtoritajiet kompetenti ta' Stati Membri oħra jew lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ("l-Aġenzija").

10. L-awtorità kompetenti għandha ddahhal l-informazzjoni dwar l-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 61(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 fil-bażi tad-dejta tal-Unjoni msemmija fl-Artikolu 111(6) tad-Direttiva 2001/83/KE.

#### Artikolu 18

### Il-koperazzjoni u l-koordinazzjoni tal-ispezzjonijiet

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jikkoperaw flimkien u mal-Aġenzija fir-rigward tal-ispezzjonijiet. Dawn għandhom jaqsmu informazzjoni mal-Aġenzija dwar l-ispezzjonijiet ipplanati u dawk li saru.

#### Artikolu 19

### Ir-rikonoxximent tal-konkluzjonijiet tal-ispezzjoni

1. Il-konkluzjonijiet milhuqa fir-rapport tal-ispezzjoni msemmi fl-Artikolu 17(5) għandhom ikunu validi għall-Unjoni kollha.

Iżda f'każijiet eċċezzjonali, meta l-awtorità kompetenti ma tkunx tista' tirrikonoxxi l-konkluzjonijiet milhuqa wara spezzjoni skont l-Artikolu 63(4) tar-Regolament (KE) Nru 536/2014, minhabba raġunijiet ta' saħħa pubblika, dik l-awtorità kompetenti għandha tgħarraf minnufih lill-Kummissjoni u lill-Aġenzija. L-Aġenzija għandha tinforma lill-awtoritajiet kompetenti kkonċernati.

2. Meta l-Kummissjoni tiġi infurmata skont it-tieni subparagrafu tal-paragrafu 1, wara li tikkonsulta mal-awtorità kompetenti li ma setgħetx taċċetta r-rapport, din tista' titlob lill-ispettur li jkun għamel l-ispezzjoni biex jagħmel spezzjoni ġdida. L-ispettur jista' jkun akkumpanjat minn żewġ spetturi oħra minn awtoritajiet kompetenti oħra li mhumiex partijiet għan-nuqqas ta' qbil.

<sup>(1)</sup> Id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqşam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67).



*Artikolu 20***L-ghoti tas-setgħa lill-ispetturi**

1. Lill-ispetturi, l-awtorità kompetenti għandha tagħtihom mezz xieraq għall-identifikazzjoni tagħhom.
2. L-ispetturi għandu jkollhom is-setgħa li:
  - (a) jidhlu u jispezzjonaw il-bini tal-manifattur u l-laboratorji tal-kontroll tal-kwalità li jkunu wettqu l-kontrolli skont l-Artikolu 10 għall-manifattur;
  - (b) jieħdu kampjuni, fosthom bil-għan li jsiru testijiet indipendenti f'Laboratorju Uffiċjali għall-Kontroll tal-Medicini jew f'Laboratorju magħżul għal dak il-għan mill-Istat Membru; u
  - (c) jeżaminaw kull dokument relatat mal-oġġett tal-ispezzjoni, jagħmlu kopji tar-rekords jew tad-dokumenti stampati, rekords elettronici stampati u jieħdu ritratti tal-bini u tal-apparat tal-manifattur.

*Artikolu 21***Il-kompetenza u l-obbligi tal-ispetturi**

1. L-awtorità kompetenti għandha tiżgura li l-ispetturi jkollhom il-kwalifiki, l-esperjenza u l-għarfien mehtieġa. B'mod partikolari, l-ispetturi għandu jkollhom dan li ġej:
  - (a) esperjenza u għarfien fil-proċess tal-ispezzjoni;
  - (b) il-hila li jagħmlu ġudizzji professjonali fir-rigward tal-konformità mar-rekwiżiti tal-prassi tajba tal-manifattura;
  - (c) il-kapaċità li japplikaw il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji tal-kwalità;
  - (d) għarfien fit-teknoloġiji attwali rilevanti għall-ispezzjonijiet;
  - (e) għarfien fit-teknoloġiji attwali għall-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni.
2. L-informazzjoni miksuba mill-ispezzjonijiet għandha tibqa' kunfidenzjali.
3. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jiżguraw li l-ispetturi jiksbu t-taħriġ mehtieġ biex iżommu jew itejbu l-hiliet tagħhom. Il-htigijiet tat-taħriġ tagħhom għandhom jiġu vvalutati regolarmet mill-persuni maħtura għal dan il-kompitu.
4. L-awtorità kompetenti għandha tiddokumenta l-kwalifiki, it-taħriġ u l-esperjenza ta' kull spettur. Dawn ir-rekords għandhom jinżammu aġġornati.

*Artikolu 22***Is-sistema tal-kwalità**

1. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jistabbilixxu, jimplementaw u jikkonformaw mas-sistema tal-kwalità imfassla sew għall-ispetturi tagħhom. Is-sistema tal-kwalità għandha tiġi aġġornata kif xieraq.
2. Kull spettur għandu jkun infurmat dwar il-proċeduri operattivi standard u dwar id-doveri, ir-responsabbiltajiet u r-rekwiżiti tat-taħriġ kontinwu. Dawn il-proċeduri għandhom jinżammu aġġornati.

*Artikolu 23***L-imparzjalità tal-ispetturi**

L-awtorità kompetenti għandha tiżgura li l-ispetturi huma hielsa minn kull influwenza żejda li tista' taffettwa l-imparzjalità u l-ġudizzju tagħhom.

L-ispetturi għandhom ikunu indipendenti, b'mod partikolari minn:

- (a) l-isponser;
- (b) il-manigment u l-persunal tas-sit tal-prova klinika;
- (c) l-investigaturi involuti fil-provi klinici fihom ikunu ntużaw il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni immanifatturati mill-manifattur spezzjonat;
- (d) il-persuni li jkunu qed jiffinanzjaw il-prova klinika li fiha jkun intuża il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni; u
- (e) il-manifattur.

L-ispetturi għandhom jagħmlu dikjarazzjoni annwali tal-interessi finanzjarji tagħhom fil-partijiet spezzjonati jew rabtiet oħra magħhom. Meta tiġi biex tassinja l-ispetturi għal spezzjonijiet speċifiċi, l-awtorità kompetenti għandha tqis id-dikjarazzjoni.

*Artikolu 24***L-aċċess għall-bini**

Il-manifattur għandu jippermetti lill-ispetturi jaċċessaw il-bini u d-dokumentazzjoni tiegħu f'kull hin.

*Artikolu 25***Is-sospensjoni jew ir-revoka tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura**

Jekk l-ispezzjoni ssib li d-detentur ta' awtorizzazzjoni kif jissema fl-Artikolu 61(1) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 mhux konformi mal-prassi tajba tal-manifattura kif tistabbilixxi l-liġi tal-Unjoni, fil-każ ta' dan il-manifattur, l-awtorità kompetenti tista' tissospendi l-manifattura jew l-importazzjonijiet minn pajjiżi terzi tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għall-użu mill-bniedem, jew tissospendi jew tirrevoka l-awtorizzazzjoni għal kategorija ta' preparazzjonijiet jew għal kull preparazzjoni.

## KAPITOLU IV

**ID-DISPOŻIZZJONIJIET FINALI***Artikolu 26***Dispożizzjoni tranżitorja**

L-Istati Membri jistgħu jkomplu japplikaw il-miżuri tat-traspożizzjoni nazzjonali adottati skont id-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/94/KE <sup>(1)</sup> għall-manifattura tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni li jintużaw fil-provi kliniċi regolati mid-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill <sup>(2)</sup> skont id-dispożizzjonijiet tranżitorji stabbiliti fl-Artikolu 98 tar-Regolament (UE) Nru 536/2014.

*Artikolu 27***Id-dhul fis-seħh**

Dan ir-Regolament għandu jidhol fis-seħh fl-għoxrin jum wara l-pubblikazzjoni tiegħu f'Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea.

Dan għandu japplika sitt xhur wara d-data tal-pubblikazzjoni f'Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea tal-avviż imsemmi fl-Artikolu 82(3) tar-Regolament (UE) Nru 536/2014 jew mill-1 ta' April 2018, skont liema minnhom tkun aktar tard.

Dan ir-Regolament għandu jorbot fl-intier tiegħu u japplika direttament fl-Istati Membri kollha.

Magħmul fi Brussell, it-23 ta' Mejju 2017.

Għall-Kummissjoni

Il-President

Jean-Claude JUNCKER

<sup>(1)</sup> Id-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/94/KE tat-8 ta' Ottubru 2003 li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji ta' gwida tal-prattika ta' fabbricazzjoni tajba fir-rigward ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u prodotti mediċinali fil-fażi ta' sperimentazzjoni għall-użu mill-bniedem (ĠU L 262, 14.10.2003, p. 22).

<sup>(2)</sup> Id-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-4 ta' April 2001 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi tal-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' Prattika korretta ta' klinika fit-twetiq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (ĠU L 121, 1.5.2001, p. 34).