

32001L0083

L 311/67

IL-ĠURNAL UFFIĊJALI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ

28.11.2001

**ID-DIRETTIVA 2001/83/KEE TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL
tas-6 ta' Novembru 2001**

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

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

Wara li kkunsidraw it-Trattat li jstabbilixxi 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' disposizzjonijiet 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 protokoll analitiċi, farmako-tossikoloġiċi u kliniċi fejn jidhol l-ittestjar ta' prodotti mediċinali proprjetarji (4), id-Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE ta' l-20 ta' Mejju 1975 dwar l-approssimazzjoni ta' disposizzjonijiet 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 disposizzjonijiet addizzjonali għal prodotti mediċinali immunoloġiċi li jikkonsistu f'vaċċini, tossini jew serum u allergeni (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 disposizzjonijiet 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' disposizzjonijiet stabbiliti b'liġi, regolament jew azzjoni amministrattiva li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali u jippreskrivu disposizzjonijiet speċjali għal prodotti mediċinali proprjetarji miksuba minn demm uman jew plazma 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 92/27/KEE tal-31 ta' Marzu 1992 dwar l-ittikkettjar ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u l-fuljetti fil-pakketti (11), id-Direttiva tal-Kunsill 92/28/KEE tal-31 ta' Marzu 1992 dwar ir-reklamar ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (12), 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' disposizzjonijiet stabbiliti b'liġi, regolamenti jew azzjoni amministrattiva li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali u jippreskrivu disposizzjonijiet addizzjonali dwar prodotti mediċinali omeopatiċi (13) 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 disposizzjonijiet nazzjonali, b'mod speċjali bejn disposizzjonijiet li għandhom x'jaqsmu ma' prodotti mediċinali (barra sustanzi jew tgħaqdid ta' sustanzi li jkunu ikel, għalf ta' l-annimali jew preparazzjonijiet tat-toilet), u disparitajiet bħal dawn jaffettwaw direttament il-funzjonament tas-suq intern.
- (5) Ostakoli bħal dawn għandhom għalhekk jitneħħew; billi dan jinvolvi l-approssimazzjoni tad-disposizzjonijiet rilevanti.
- (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-htigiet tal-liġi.

(1) ĠU C 368, ta' l-20.12.1999, p. 3.

(2) Opinjoni tal-Parlament Ewropew tat-3 ta' Lulju 2001 (għadha mhux publikata 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-aħhar 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-aħhar 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-aħhar 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.

(11) ĠU L 113, tat-30.04.1992, p. 8.

(12) ĠU L 113, tat-30.04.1992, p. 13.

(13) ĠU L 297, tat-13.10.1992, p. 8.

- (7) Il-kuncetti ta' hsara u ta' effikaċja terapewtika jistgħu jkunu eżamintati biss f'relazzjoni ta' wahda ma' ohra u għandhom biss sinifikat relattiv skond il-progress tat-tagħrif xjentifiku u l-użu li għalih il-prodott mediċinali huwa mahsub. 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 jinghelbu 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-sahħa pubblika u jistgħu jiffaċilitaw il-moviment ta' dawn il-prodotti billi jstabbilixxu 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-kazijiet 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 min-għajr xi raġuni li tisboq kull kawża ohra.
- (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 jstabbilixxi Aġenzija Ewropea għall-valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali ⁽¹⁾ awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali mogħtija minn awtorit kompetenti f'wiehed mill-Istati Membri għandha tkun magħrufa mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri l-oħra kemm-il darba ma jkunx hemm raġunijiet serji għal suppozzjoni li l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali konċernat jista' jkun ta' riskju għas-sahħa 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 wahdanija 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 Proprietarji li jkun imsieheb 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-oġġettiv tal-moviment liberu ta' prodotti mediċinali. Miżuri ohra jistgħu jeqirdu xi ostakoli li jkun baqa' għall-moviment liberu tal-prodotti mediċinali proprietarji jkunu meħtieġa fid-dawl ta' l-esperjenza miksuba, partikolarment fil-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Proprietarji msemmi hawn fuq.
- (15) Sabiex tkun imħarsa ahjar is-sahħa pubblika u tkun evitata duplikazzjoni ta' sforz mingħajr bżonn waqt l-eżami ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott 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-hin taht kunsiderazzjoni attiva fi Stat Membru ieħor bl-iskop li tkun magħrufa d-deċiżjoni milhuqa mill-Istat Membru ta' l-aħħar.
- (16) Wara li jkun stabbilit is-suq intern, kontrolli speċifiċi li jgarantixxu l-kwalità ta' prodott mediċinali importati minn terzi pajjiżi jistgħu jkunu rtirati biss jekk ikunu saru arrangamenti approprijati mill-Komunità li jiżguraw li l-kontrolli neċessarji jkunu saru fil-pajjiż li jesporta.
- (17) Huwa meħtieġ li jkunu adottati disposizzjonijiet speċifiċi għal prodott mediċinali immunoloġiċi, prodott mediċinali omeopatiċi, radjofarmaċewtiċi, u prodott mediċinali bażati fuq demm u man 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 trattament mediku ⁽²⁾. Għandha wkoll titqies id-Direttiva tal-Kunsill 80/836/Euratom tal-15 ta' Lulju 1980 li temenda d-Direttivi li jstabbilixxu l-*istandards* bażiċi tas-sigurtà għall-protezzjoni ta' saħħet il-pubbliku in ġenerali u

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

(2) ĠU L 265, tal-5.10.1984, p. 1. Direttiva mhassra b'effett mit-13 ta' Mejju 2000 bid- Direttiva 97/43/Euratom (ĠU L 180, tad-9.07.1997, p. 22).

tal-haddiema kontra l-perikli ta' radjazzjoni jonizzanti ⁽¹⁾, li l-ghan taghha hu li żżomm lil-haddiema jew lill-pazjenti milli jkunu esposti għall-livelli eċċessivi jew mhux neċessarji ta' radjazzjoni jonizzanti, u b'mod partikolari ta' l-Artikolu 5ċ taghha, li jehtieg 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 shih l-isforzi tal-Kunsill ta' l-Ewropa sabiex jippromwovi d-donazzjoni volontarja ta' demm u plazma 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 plazma uman għandhom jkunu applikati bl-istess mod kemm fi stabilimenti pubbliċi u kemm f'dawk privati, u għal demm u plazma 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 tinholoq proċedura speċjali u simplifikata ta' reġistrazzjoni għal dawk il-prodotti mediċinali omeopatiċi li jitqieghdu fis-suq mingħajr indikazzjonijiet terapewtiċi f'forma u dożaġġ farmaċewtiku li ma jkunx ta' riskju għall-pazjent.
- (22) Il-prodotti mediċinali antroposofiċi deskritti ffarmakopea uffiċjali u ppreparati b'metodu omeopatiċu għandhom ikunu trattati, fejn għandhom x'jaqsmu reġistrazzjoni u awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, bl-istess mod bħal prodotti mediċinali omeopatiċi.
- (23) Huwa mixtieq qabel xejn li dawk li jużaw dawn il-prodotti mediċinali omeopatiċi jinghataw indikazzjoni verament ċara tal-karattru omeopatiċu 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 jitqieghdu fis-suq prodotti mediċinali għandhom ikunu applikati għall-prodotti mediċinali omeopatiċi li jitqieghdu fis-suq b'indikazzjonijiet terapewtiċi jew f'forma li tista'

tippreżenta riskji li għandhom jkunu bilanċjati kontra l-effett terapewtiku mixtieq. B'mod partikolari, dawk l-Istati Membri li għandhom tradizzjoni omeopatiċa 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 wiehed ma jkunux jkunux ripetuti f'iehor, għandhom ikunu stabbiliti rekwiżiti minimi għal manifattura u importazzjonijiet minn terzi pajjiżi u għall-ghoti 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 tinghata awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq ta' prodott immunoloġiku mediċinali jew miksub minn demm uman jew minn plazma umana, il-manifattur għandu jipprova l-abbiltà tiegħu li jilhaq konsistenza minn lott għal iehor. Qabel ma tkun tista' tinghata awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq ta' prodott mediċinali miksub minn demm uman jew minn plazma 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 iehor fi hdan il-Komunità għandhom id-dritt li jggorru magħhom kwantità raġonevoli ta' prodotti mediċinali miksuba b'mod legali għall-użu personali tagħhom. Għandu jkun possibbli wkoll għal persuna stabbilita fi Stat Membru wiehed li tirċievi minn Stat Membru iehor 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-sugġett ta' awtorizzazzjoni tal-Komunità għal tqeghid fis-suq. F'dan il-kuntest, il-klassifikazzjoni għall-provista ta' prodotti mediċinali li jaqgħu taht awtorizzazzjoni tal-Komunità għal tqeghid fis-suq għandha tkun stabbilita. Huwa għalhekk importanti li jkunu stabbiliti l-kriterji li fuq il-bażi tagħhom id-deċiżjonijiet tal-Komunità għandhom jittiehdu.
- (32) Huwa għalhekk xieraq, bhala 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 wiehed għandu jibda bil-prinċipji diġà stabbiliti fuq dan is-sugġett mill-Kunsill ta' l-Ewropa kif ukoll bix-xogħol ta' armonizzazzjoni kompletat fi hdan il-qafas tan-Nazzjonijiet Uniti, dwar sustanzi narkotiċi u psikotropiċi.

⁽¹⁾ 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), mhassra b'effett mit-13 ta' Mejju 2000 bid-Direttiva 96/29/Euratom (ĠU L 314, ta' l-4.12.1996, p. 20).

- (33) Id-disposizzjonijiet dwar il-klassifikazzjoni ta' prodotti mediċinali għall-ghan ta' provvista ma jkstrux l-arranġamenti nazzjonali dwar is-sigurtà soċjali għall-hlas lura jew għall-hlas għal prodotti mediċinali bi preskrizzjoni.
- (34) Hafna operazzjonijiet li jinvolvu d-distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem jistgħu jkopru hafna Stati Membri fl-istess hin.
- (35) Huwa mehtieg li jsehħ 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-htigiet li għandhom jkunu adottati għal dan l-ghan 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. Spizjara 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 mehtieg, sabiex tkun kontrollata l-katina kollha tad-distribuzzjoni ta' prodotti mediċinali, li spizjara u persuni awtorizzati biex jipprovdu prodotti mediċinali lill-pubbliku jzommu reġstrazzjonijiet li juru t-tranzazzjonijiet fi prodotti riċevuti.
- (37) Awtorizzazzjoni għandha tkun sugġetta għal ċerti kondizzjonijiet essenżjali u hija r-responsabilità ta' l-Istati Membri kkonċernati li jiżguraw li dawn il-kondizzjonijiet jintlahqu; filwaqt li kull Stat Membru għandu jagħraf l-awtorizzazzjonijiet mogħtija minn Stati Membri oħra.
- (38) Xi Stati Membri jimponu fuq bejjiegha bl-ingrossa li jissupplixxu prodotti mediċinali lill-ispizjara 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 bejjiegha bl-ingrossa stabbiliti fit-territorju tagħhom. Għandhom wkoll ikunu jistgħu jimponuhom fuq bejjiegha bl-ingrossa fi Stati Membri oħra bil-kondizzjoni li ma jimponux xi obligazzjoni aktar iebes minn dawk imposti fuq il-bejjiegha bl-ingrossa tagħhom u sakemm obligazzjonijiet bħal dawk ikunu jistgħu jiġi meqjusa bhala mitluba fuq kriterji ta' protezzjoni tas-saħha pubblika u huma fi proporzjon fejn jidhol l-oġettiv ta' protezzjoni bħal din.
- (39) Għandhom ikunu stabbiliti regoli dwar kif l-ittikkettjar u l-fuljetti fil-pakketti għandhom ikunu pprezentati.
- (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 shiha 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 hsara għall-applikazzjoni ta' miżuri adottati skond id-Direttiva tal-Kunsill 84/450/KEE ta' l-10 Settembru 1984 dwar l-approssimazzjoni tal-ligijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri fejn jidhol 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 ihallu impatt fuq il-funzjonament tas-suq intern, għaliex reklamar imxerred f'wiehed 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'ligi, regolament jew azzjoni amministrattiva fl-Istati Membri li tikkonċerna l-insegwiment ta' l-attivitatiet 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 jaq' l-post li fih jopera l-istazzjoni televiżiv . Dan il-prinċipju għandhu jkun japplika b'mod ġenerali billi jkun estiz għal medja oħra.
- (45) Reklamar lill-pubbliku kollu kemm hu, ukoll ta' prodotti mediċinali bla riċetta, jista' jaffettwa s-saħha pubblika, jekk ikun eċċessiv jew mahsub ħazin. Reklamar ta' prodotti mediċinali lill-pubbliku in ġenerali, fejn ikun permess, għandu għalhekk jissodisfa ċerti kriterji essenżjali li għandhom ikunu definiti.
- (46) Barra minn hekk, id-distribuzzjoni ta' kampjuni b'xejn lill-pubbliku in ġenerali għal għanijiet promozzjonali għandha tkun projbita (2).
- (47) Ir-reklamar ta' prodotti mediċinali lill-persuni kkwalfikati biex jiktbu riċetti jew li jissupplixxuhom jikkontribwixxi għall-informazzjoni disponibbli għal persuni bħal dawn. Madankollu, dan ir-reklamar għandu jkun sugġett għal kondizzjonijiet stretti u monitoraġġ effettiv, b'riferenza partikolari għax-xogħol imwettaq fi hdan il-qafas tal-Kunsill ta' l-Ewropa.
- (48) Reklamar ta' prodotti mediċinali għandu jkun sugġett 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.

(1) ĠU L 250, tad-19.09.1984, p. 17. Id-Direttiva kif l-aħhar 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-aħhar emendata bid-Direttiva 97/36/KE (ĠU L 202, tat-30.07.1997, p. 60).

- (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 hlas lil persuni kwalifikati biex jippreskrivuhom jew jissupplixxuhom biex dawn ikunu jistgħu jiffamiljarizzaw ruhhom ma' prodotti ġodda u jiksbu esperjenza fl-użu tagħhom.
- (52) Persuni kkwalifikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu prodotti mediċinali għandu jkollhom aċċess għal għejjun ta' informazzjoni newtrali u oġġettivi dwar prodotti disponibbli fis-suq. Billi madankollu huma l-Istati Membri li għandhom jiehdu l-miżuri meħtieġa kollha għal dan il-ghan, fl-isfond tas-sitwazzjoni partikolari tagħhom.
- (53) Kull impriża li timmanifattura jew timporta prodotti mediċinali għandha tohloq mekkaniżmu li jiżgura li l-informazzjoni kollha mogħtija dwar xi prodott mediċinali tkun thares 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' farmakovigilanza fil-Komunità jkunu kontinwament adattati sabiex jitqies il-progress xjentifiku u tekniku.
- (55) Huwa meħtieġ li wiehed iżomm quddiem għajnejh tibdiliet li jinholqu minhabba armonizzazzjoni internazzjonali ta' definizzjonijiet, terminoloġija u żviluppi teknoloġiċi fil-qasam tal-farmakovigilanza.
- (56) L-użu dejjem jizdied ta' *networks* elettronici għal informazzjoni dwar reazzjonijiet hżiena għal prodott mediċinali mqegħda fis-suq fil-Komunità huwa maħsub li jippermetti lill-awtoritajiet kompetenti li jaqsmu l-informazzjoni fl-istess hin.
- (57) Huwa fl-interess tal-Komunità li tiżgura li sistemi ta' farmakovigilanza għal prodott mediċinali ċentralment awtorizzati u dawk awtorizzati bi proċeduri oħra jkunu konsistenti.
- (58) Dawk li jkollhom f'idejhom awtorizzazzjonijiet għal tqegħid fis-suq għandhom ikunu proattivament responsabbli għall-farmakovigilanza kontinwa tal-prodott mediċinali li jqegħdu fis-suq.
- (59) Il-miżuri neċessarji għall-implimentazzjoni ta' din id-Direttiva għandhom jiġu adottati skond id-Deciżjoni 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 tiehu in konsiderazzjoni l-progress xjentifiku u tekniku.
- (61) Din id-Direttiva għandha tkun bla hsara għall-obbligi ta' l-Istati Membri li jirigwardaw il-limitu ta' hin għal traspożizzjoni 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:

1. *Prodotti mediċinali proprjetarji:*

Kull prodott mediċinali ippreparat għal-lest imqiegħed fis-suq taht isem speċjali u f'pakkett speċjali.

2. *Prodott mediċinali:*

Kull sustanza jew tahlita ta' sustanzi għat-trattament jew prevenzjoni ta' mard fil-bnedmin.

Kull sustanza jew tahlita ta' sustanzi li tista' tkun amministrata lill-bniedem bil-hsieb li ssir dijanjosi medika jew li terġa tagħti, tikkoreġi jew tibdel il-funzjonijiet fisjoloġiċi fil-bniedem hija meqjusa wkoll bħala prodott mediċinali.

3. *Sustanza:*

Kull materja irrispettivament mill-orijini li tista' tkun:

— umana, e.ż.

demmm uman u prodott tad-demmm uman;

— animal, e.ż.

mikro-organizmi, annimali shaħ, partijiet minn organi, tnixxijiet ta' l-annimali, tossini, estratti, prodott mid-demmm;

— veġetali, e.ż.

mikro-organizmi, pjanti, partijiet minn pjanti, tnixxijiet tal-haxix, estratti;

— kimika, e.ż.

elementi, materjali kimiċi li jinholqu b'mod naturali u prodott kimiċi miksuba b'tibdil kimiku jew b'sintezi.

(¹) ĠU L 184, tas-17.7.1999, p. 23.

4. *Prodotti medicinali immunologici:*

Kull prodott medicinali li jikkonsisti f'vaċċini, tossini, serum jew prodotti minn allergeni:

- (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-rih;
 - (ii) aġenti wżati għad-dijanjozi ta' stat ta' immunità, inklużi b'mod partikolari tuberkulin u tuberkulin PPD, tossini għat-Testijiet *Schick* u *Dick*, brucellina;
 - (iii) aġenti wżati biex jipproduċu immunità passiva, bħall-antitossin għad-difterite, globulina kontra l-ġidri r-rih, globulina antilimfoċitika;
- (b) "prodott ta' allergen" tfisser kull prodott medicinali maħsub biex jidentifika jew johloq xi bidla speċifika miksuba fir-reazzjoni immunoloġika għal xi aġent li jallergizza.

5. *Prodotti medicinali omeopatiċi:*

Kull prodott medicinali magħmul minn prodotti, sustanzi jew komposizzjonijiet imsejha hażniet omeopatiċi skond proċedura ta' produzzjoni omeopatika deskritta mill-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas ta' din, mill-farmakopei preżentement użati uffijalment fl-Istati Membri.

Prodott medicinali omeopatiku jista' wkoll ikun fih numru ta' prinċipji.

6. *Radjofarmaċewtiċi:*

Kull prodott medicinali li, meta jkun lest għall-użu, ikun fih radjonuklidi (iżotopi radjoattiviti) wiehed 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'eluzjoni jew b'xi metodu ieħor u wżata f'radjofarmaċewtiku.

8. *Kit radjonuklida:*

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 ohra qabel l-amministrazzjoni.

10. *Prodotti medicinali miksuba minn demm uman jew plazma umana:*

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

11. *Reazzjoni hażina:*

Reazzjoni għal prodott medicinali li tagħmel id-deni u mhux maħsuba u tiġri b'dozi normalment użati fil-bniedem għall-profilassi, dijanjozi jew terapija tal-marda jew biex ikun mogħti lura, korrett jew modifikat il-funzjonament fiżjoloġiku.

12. *Reazzjoni hażina serja:*

Reazzjoni hażina li twassal għall-mewt, thedded il-hajja, tinhtieg kura kontinwa fi sptar jew li ttawwal iż-żmien li wiehed għandu jagħmel fi sptar, twassal għall-diżabilità persistenti jew sinifikanti jew inkapaċità, jew li tkun anomalija kongenitali/difett fit-twelid.

13. *Reazzjoni hażina mhux mistennija:*

Reazzjoni hażina, 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-registrazzjonijiet 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 tqeghid fis-suq, li tkun saret bl-għan li tidentifika u tikkwantifika periklu għas-sigurtà li għandu x'jaqşam ma' prodott medicinali awtorizzat.

16. *Abbuż minn prodotti medicinali:*

Użu persistenti jew sporadiku, eċċessiv u intenzjonat ta' prodotti medicinali li hu akkumpanjat minn effetti hżiena 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 jit-wettqu mal-produtturi jew mad-depożitarji tagħhom, ma' importaturi, distributuri oħra bl-ingrossa jew ma' spizjara 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 jiggarrantixxu grupp adegwat ta' prodotti mediċinali li jilhq u l-bżonnijiet ta' żona ġeografika speċifika u biex iwasslu l-provvisti fi żmien qasir hafna fiż-żona kollha in kwistjoni.

19. *Riċetta mediċinali:*

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

20. *L-isem tal-prodott mediċinali:*

L-isem mogħti lill-prodott mediċinali, li jista' jkun jew isem ivvintat jew isem komuni jew isem xjentifiku, flimkien mal-marka tal-fabbrika jew l-isem tal-manifattur; l-isem ivvintat m'għandux ikun iwassal għal tahwid ma l-isem komuni.

21. *Isem komuni:*

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

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.

27. *Aġenzija:*

L-Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali stabbilita bir-Regolament (KEE) Nru 2309/93.

28. *Riskju għas-saħħa pubblika:*

Kull riskju li għandu x'jaqsam mal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali.

TITOLU II

L-GHAN

Artikolu 2

Id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali magħmula industrijalment għall-użu mill-bniedem maħsuba għat-tqiegħid fis-suq ta' l-Istati Membri.

Artikolu 3

Din id-Direttiva ma tapplikax għal:

1. Kull prodott mediċinali ippreparat ġo spizerija skond riċetta medika għal pazjent individwali (magħrufa l-aktar bħala l-formola maġistrali);
2. Kull prodott mediċinali ippreparat ġo spizerija skond il-preskrizzjonijiet ta' farmakopea li jkun maħsub biex jingħata direttament lill-pazjenti moqdijin mill-ispizerija in kwistjoni (magħrufa l-aktar bħala l-formola uffiċjali);
3. Prodotti mediċinali maħsuba għal riċerka u provi ta' żvilupp;
4. Prodotti intermedjarji maħsuba għal aktar proċessar minn manifattur awtorizzat;
5. Kull nuklide tar-radjo fil-forma ta' ghejun sigillati;
6. Demm shih, plazma jew ċelluli tad-demmi ta' origini umana.

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 generali u tal-haddiema kontra l-perikli ta' radjazzjoni jonizzanti.

2. Din id-Direttiva għandha tkun bla hsara għad-Deċiżjoni tal-Kunsill 86/346/KEE tal-25 ta' Ġinju 1986 li jaċċetta fisem il-Komunità il-Ftehim Ewropew dwar il-Bdil ta' Sustanzi Terapewtiċi ta' Oriġini Umana ⁽¹⁾.

3. Id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva m'għandhomx jaffettwaw is-setgħat ta' l-awtoritajiet ta' l-Istati Membri kemm fejn għandu x'jaqsam it-tfassil ta' prezzijiet għall-prodotti mediċinali jew l-inkluzjoni 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 bhala kontraċettivi jew li jwasslu għall-abort. L-Istati Membri għandhom jikkomunikaw il-leġislazzjoni nazzjonali kkonċernata lill-Kummissjoni.

Artikolu 5

Stat Membru jista', skond leġislazzjoni fis-seħħ u biex jintlahqu bżonnijiet speċjali, jeskludi mid-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva prodotti mediċinali mogħtija bi twegiba għal ordni *bona fide* mhux mitluba, iiformolati skond l-ispeċifikazzjonijiet ta' professjonista awtorizzat fil-kura tas-saħħa u għall-użu tal-pazjenti individwali tiegħu taht ir-responsabbiltà diretta personali tiegħu.

TITOLU III

TQEGHID FIS-SUQ

KAPITOLU 1

Awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq

Artikolu 6

1. L-ebda prodott mediċinali ma jista' jitqiegħed fis-suq ta' Stat Membru kemm-il darba ma jkunx inhareg permess ta' tqeghid fis-suq mill-awtoritajiet kompetenti ta' dak l-Istat Membru skond din id-Direttiva jew jekk awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq ma tkunx inghatat skond ir-Regolament (KEE) Nru 2309/93.

2. L-awtorizzazzjoni msemmija f'paragrafu 1 għandha tkun meħtieġa wkoll għall-generaturi radjonuklidi, kits radjonuklidi, radjofarmaċewtiċi prekursori radjonuklidi u radjofarmaċewtiċi magħmulin industrijalment.

Artikolu 7

Awtorizzazzjoni għal tqeghid 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 bħal dawn fi stabbiliment approvat tas-saħħa esklussivament minn generaturi awtorizzati ta' radjonuklidi, kits radjonuklidi jew prekursori radjonuklidi skond l-istruzzjonijiet tal-manifattur.

Artikolu 8

1. Biex tinkiseb awtorizzazzjoni għal tqeghid 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 tqeghid 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;
- (b) L-isem tal-prodott mediċinali;
- (c) Dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali f'terminologija normali, biss mingħajr formoli kimiċi empiriċi, u billi jissemma l-isem internazzjonali mhux proprjetarju rikkmandat mill-Għadqa Dinjija tas-Saħħa, meta dak l-isem ikun jeżisti;
- (d) Deskrizzjoni tal-metodu tal-manifattura;
- (e) Indikazzjonijiet terapewtiċi, indikazzjonijiet kuntrarji u reazzjonijiet ħżiena;
- (f) Posologija, forma farmaċewtika, metodu u rotta ta' amministrazzjoni u tul mistenni ta' ħajja fil-ħażna;
- (g) Jekk applikabbli, raġunijiet għal kull miżuri ta' prekawzjoni u sigurtà li għandhom jittiehdu għall-ħażna ta' prodott mediċinali, l-amministrazzjoni tiegħu lill-pazjenti u t-tneħħija ta' prodotti għar-rimi, flimkien ma' ħjiel ta' xi riskji potenzjali għall-ambjent ipprezentati mill-prodott mediċinali;
- (h) Deskrizzjoni tal-metodi ta' kontroll użati mill-manifattur (analizi kwalitattiva u kwantitattiva tal-kostitwenti u tal-prodott lest, testijiet speċifiċi, e.ż. testijiet għall-isterilità, testijiet għall-preżenza ta' sustanzi poroġeniċi, għall-preżenza ta' metalli tqal, testijiet għall-istabbiltà, testijiet bijoloġiċi u tossiċi, kontrolli magħmula fi stadji intermedjarji tal-proċess tal-manifattura;
- (i) Riżultati ta':
 - testijiet fiżiko-kimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi,
 - testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi,
 - provi kliniċi.

⁽¹⁾ ĠU L 207, tat-30.07.1986, p. 1.

- (j) Sommarju skond l-Artikolu 11, tal-karatteristiċi tal-prodotti, kampjun wiehed jew aktar jew mudelli finti ta' l-imballaġġ minn barra u l-imballaġġ immedjat tal-prodott mediċinali, flimkien mal-fuljett fil-pakkett.
- (k) Dokument li juri li l-manifattur huwa awtorizzat f'pajjiżu biex jipproduċi prodotti mediċinali;
- (l) Kopji ta' kull awtorizzazzjoni miksuba fi Stat Membru iehor jew f'pajjiż terz biex prodott mediċinali jitqiegħed fis-suq, flimkien ma' lista ta' dawk l-Istati Membri fejn applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni li għet 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.
- (ii) jew li l-kostitwent jew kostitwenti tal-prodott mediċinali għandhom użu mediċinali stabbilit sew, b'effikaċja magħrufa u livell aċċetabbli ta' sigurtà, permezz ta' bibliografija xjentifika dettaljata;
- (iii) jew li l-prodott mediċinali ikun essenzjalment l-istess bħal xi prodott mediċinali li għe awtorizzat fil-Komunità, skond id-disposizzjonijiet fis-sehħ ġewwa l-Komunità, għal mhux anqas minn sitt snin u jkun imqiegħed fis-suq fl-Istat Membru li għalih l-applikazzjoni tkun magħmula. Dan il-perjodu għandu jittawwal għal 10 snin fil-każ ta' prodotti mediċinali ta' teknoloġija avvanzata li jkunu ġew awtorizzati skond il-proċedura stabbilita fl-Artikolu 2(5) tad-Direttiva tal-Kunsill 87/22/KEE ⁽¹⁾. Barra minn hekk, Stat Membru jista' wkoll itawwal dan il-perjodu għal 10 snin b'Deċiżjoni wahdanija li tkopri l-prodotti mediċinali kollha mqiegħda fis-suq fit-territorju tiegħu fejn iqis li dan hemm bżonnu għas-saħħa pubblika. L-Istati Membri huma liberi li ma japplikawx il-perjodu ta' sitt snin lil hinn mid-data ta' skadenza ta' patent li jipproteġi l-prodott mediċinali originali;

Din l-informazzjoni għandha tkun aġġornata fuq bażi regolari.

Artikolu 9

Barra mill-htigiet 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.

Artikolu 10

1. B'deroga mill- Artikolu 8(3)(i), u bla ħsara għall-liġi dwar il-protezzjoni ta' proprjetà industrijali u kummerċjali:

- (a) L-applikant m'għandux ikun mitlub li jagħti r-riżultati ta' testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi jew ir-riżultati ta' provi kliniċi jekk ikun jista' juri li:
- (i) jew li l-prodott mediċinali ikun essenzjalment jixbah lil xi prodott mediċinali awtorizzat fl-Istat Membru kkonċernat mill-applikazzjoni u li dak li għandu l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali originali jkun aċċetta li r-referenzi tossikoloġiċi, farmakoloġiċi u/jew kliniċi li jkunu jinsabu fl-inkartament dwar il-prodott mediċinali originali jkunu jistgħu jintużaw għall-ghan ta' eżami ta' l-applikazzjoni in kwistjoni;

Madankollu, meta l-prodott mediċinali jkun maħsub għal użu terapewtiku differenti minn dak tal-prodotti mediċinali l-oħra mqiegħda fis-suq jew li għandu jkun amministrat b'rotot differenti jew f'dożi differenti, ir-riżultati ta' testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi approprijati u/jew ta' provi kliniċi approprijati għandhom ikunu provduti.

- (b) Fil-każ ta' prodotti mediċinali godda li jkun fihom kostitwenti magħrufa li ma jkunux intużaw flimkien qabel għal għanijiet terapewtiċi, ir-riżultati tat-testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi u tal-provi kliniċi li jirrelataw ma' dik it-tahlita għandhom jkunu provduti, iżda m'għandux ikun hemm bżonn li jkunu provduti referenzi rilevanti għal kull kostitwent individwali.

2. L-Anness I għandu japplika b'analogija fejn, skond il-punt (ii) ta' paragrafu 1, (a), referenzi bibliografici għal fatti ppublikati ikunu mogħtija.

Artikolu 11

Is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandu jkun fih l-informazzjoni li ġejja:

1. L-isem tal-prodott mediċinali;
2. Komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva skond is-sustanzi attivi u l-kostitwenti ta' l-eċċipjent, li tagħrif dwarhom huwa essenzjali għal amministrazzjoni tajba tal-prodott mediċinali. L-isem komuni normali jew id-deskrizzjoni kimika għandha tintuża;

⁽¹⁾ ĠU L 15, tas-17.1.1987, p. 38. Direttiva mhassra bid- Direttiva 93/41/KEE (ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 40).

3. Forma farmaċewtika;
4. Proprjetajiet farmakoloġiċi u, sa fejn din l-informazzjoni jkun hemm bżonnha għal għanijiet terapewtiċi, dettalji farmakokinetiċi;
5. Dettalji kliniċi;
- 5.1. indikazzjonijiet terapewtiċi,
- 5.2. kontra-indikazzjonijiet,
- 5.3. reazzjonijiet hżiena (frekwenza u serjetà),
- 5.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-użu u, fil-każ ta' prodotti immunoloġiċi mediċinali, kull prekawzjoni speċjali li għandha tittiehed minn persuni li jaqbd u b'idejhom prodotti bħal dawn u jamministrawhom lill-pazjenti, flimkien ma' xi prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu mill-pazjent,
- 5.5. użu waqt tqala u żmien ta' treddiegh,
- 5.6. interazzjoni ma' medikamenti oħra u forom oħra ta' interazzjoni,
- 5.7. pożoloġija u metodu ta' amministrazzjoni għall-adulti u, meta jkun hemm bżonn, għat-tfal,
- 5.8. doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, anti-doti),
- 5.9. twissijiet speċjali,
- 5.10. effetti fuq l-abbiltà għas-sewqan u għat-thaddim ta' makkinarju.
6. Dettalji farmaċewtiċi:
- 6.1. nuqqasijiet serji ta' qbil,
- 6.2. żmien ta' haġja fil-hażna, meta jkun hemm bżonn wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali jew meta l-imballaġġ immedjat jinfetħ għall-ewwel darba,
- 6.3. prekawzjonijiet speċjali għall-hażna,
- 6.4. natura u kontenut ta' l-imballaġġ immedjat,
- 6.5. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi ta' prodotti mediċinali mhux użati jew materjal għar-rimi miżsub minn prodotti mediċinali bħal dawn, jekk ikun il-każ.
7. Isem jew isem tad-ditta u indirizz permanenti ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.
8. Għal radjofarmaċewtiċi, id-dettalji kollha ta' dożimetrija ta' radjazzjoni interna.

9. Għal radjofarmaċewtiċi, struzzjonijiet dettaljati miżjuda għal preparazzjoni improvviżata u kontroll ta' kwalità ta' dik il-preparazzjoni u, fejn approprijat, għal żmien massimu ta' hażna li waqtu kull preparazzjoni intermedjarja bħal eluwa jew il-farmaċewtiku lest biex jintuża għandu jikkonforma ma' l-ispeċifikazzjonijiet tiegħu.

Artikolu 12

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li d-dokumenti u d-dettalji elenkati fl-Artikolu 8(3)(h) u (i), u l-Artikolu 10(1)(a)(ii) ikunu miktuba minn esperti bil-kwalifiki tekniċi jew professjonali meħtieġa qabel ma jkunu sottomessi lill-awtoritajiet kompetenti. Dawn id-dokumenti u dettalji għandhom ikunu iffirmati mill-esperti .

2. Id-dmirijiet ta' l-esperti skond il-kwalifikazzjonijiet rispettivi tagħhom għandhom ikunu:

(a) li jwettqu dak ix-xogħol li jaqa' taħt id-dixxiplini partikolari tagħhom (analizi, farmakoloġija u xjenzi simili sperimentali, provi kliniċi) u li jiddeskrivu oġġettivament ir-riżultati miksuba (kwantitattivament u kwalitattivament);

(b) li jiddeskrivu s-sejbiet tagħhom skond l-Anness I, u b'mod partikolari, li jgħidu:

— fil-każ ta' l-analista, jekk il-prodott mediċinali ikunx konsistenti mal-komposizzjoni ddikjarata, waqt li jaqti kull prova għall-verità tal-metodi ta' kontroll użati mill-manifattur;

— fil-każ tal-farmakoloġista jew l-ispeċjalista b'kompetenza sperimentali simili, it-tossicità tal-prodott mediċinali u l-proprietajiet farmakoloġiċi osservati;

— fil-każ ta' kliniċista, kemm jekk kien kapaċi jivverifika l-effetti fuq il-persuni ttrattati bil-prodott mediċinali li jikkorrispondu mad-dettalji mogħtija mill-applikant skond l-Artikoli 8 u 10, u kemm jekk il-pazjent jittollerax tajjeb il-prodott mediċinali, il-pożoloġija li jirrikmanda il-kliniċista u kull kontra-indikazzjoni u reazzjoni hażina;

(ċ) meta japplika, li jingħadu l-kriterji għall-użu tal-bibliografija msemmija f'punt (a)(ii) ta' l-Artikolu 10(1).

3. Rapporti dettaljati mill-esperti għandhom jiffurmaw parti mid-dettalji li jkun hemm ma' l-applikazzjoni li l-applikant jibgħat lill-awtoritajiet kompetenti.

KAPITOLU 2

Disposizzjonijiet speċifiċi applikabbli għal prodotti mediċinali omeopatiċi

Artikolu 13

1. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li prodotti mediċinali omeopatiċi manifatturati u mqegħda fis-suq fil-Komunità jkunu

reġistrati jew awtorizzati skond l-Artikoli 14, 15 u 16, barra fejn il-prodotti jkunu koperti minn reġistrazzjoni jew awtorizzazzjoni li tkun giet mogħtija taħt liġi nazzjonali sa, jew qabel, il-31 ta' Diċembru 1993 (u jekk dik ir-reġistrazzjoni jew awtorizzazzjoni tkunx giet imġedda jew le wara dik id-data). Kull Stat Membru għandu jiehdu in konsiderazzjoni ir-reġistrazzjonijiet u awtorizzazzjonijiet li jkunu ingħataw qabel minn Stat Membru ieħor.

2. Stat Membru jista' joqgħod lura milli jistabbilixxi proċedura ta' reġistrazzjoni speċjali u sempliċi għall-prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 14(1). Stat Membru għandu jinforma lill-Kummissjoni b'dan. L-Istat Membru kkonċernat għandu jippermetti l-użu fit-territorju tiegħu ta' prodotti mediċinali omeopatiċi reġistrati minn Stati Membri oħra skond l-Artikoli 14 u 15.

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 jggarantixxi s-sigurtà tal-prodott mediċinali; b'mod partikolari, il-prodott mediċinali jista' ma jkunx fih jew aktar minn parti wahda kull 10 000 taintura omm jew aktar minn 1/100 ta' l-iżgħar doża uzata 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.

Fil-hin tar-reġistrazzjoni, l-Istati Membri għandhom jistabbilixxu l-klassifika għall-ġhoti 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.

3. Il-prova ta' effikaċja terapewtika m'għandhiex tkun meħtieġa għal prodotti mediċinali omeopatiċi irreġistrati skond il-paragrafu 1 ta' dan l-Artikolu jew, fejn xieraq, tkun ammessa skond l-Artikolu 13(2).

Artikolu 15

Applikazzjoni għal reġistrazzjoni speċjali u simplifikata tista' tkopri serje ta' prodotti mediċinali miksuba mill-istess hażna jew hażniet omeopatiċi. Id-dokumenti li ġejjin għandhom ikunu

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

- isem xjentifiku jew isem ieħor mogħti ffarmakopea tal-hażna jew hażniet omeopatiċi, flimkien ma dikjarazzjoni tar-rotot diversi ta' amministrazzjoni, forum farmaċewtiċi u grad ta' taħlit li għandhom ikunu reġistrati,
- inkartament li jiddeskrivi kif il-hażna jew hażniet omeopatiċi tkun/ikunu miksuba u kkontrollati, u li jiġġustifika n-natura omeopatika tagħha/tagħhom, fuq il-bażi ta' bibliografija adegwata,
- 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,
- kampjun jew oġġett finta wiehed jew iżjed ta' l-imballaġġ ta' barra u ta' l-imballaġġ immedjat tal-prodotti mediċinali li għandhom jkunu reġistrati,
- data dwar l-istabbiltà tal-prodott mediċinali.

Artikolu 16

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

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

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

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

KAPITOLU 3

Proċeduri relevanti għall-awtorizzazzjoni ta' bejgħ

Artikolu 17

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li l-proċedura ta' l-ġhoti ta' awtorizzazzjoni biex prodott mediċinali jitqiegħed fis-suq tkun kompletata fi żmien 210 jum minn mindu tkun giet sottomessa applikazzjoni valida.

2. Meta Stat Membru jinnota li applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni tkun diġà qed tiġi eżaminata attivament fi Stat Membru iehor fejn għandu x'jaqsam dak il-prodott mediċinali, l-Istat Membru kkonċernat jista' jagħżel li jissospendi l-eżami dettaljat ta' l-applikazzjoni biex jistenna r-rapport ta' valutazzjoni imhejji mill-Istat Membru l-iehor skond Artikolu 21(4).

L-Istat Membru kkonċernat għandu jinforma lill-Istati Membri l-oħra u lill-applikant bid-deċiżjoni tiegħu li jissospendi l-eżami dettaljat ta' l-applikazzjoni in kwistjoni. Hekk kif ikun lesta l-eżami ta' l-applikazzjoni u wasal għal deċiżjoni, l-Istat Membru l-iehor għandu jagħti kopja tar-rapport ta' stima tiegħu lill-Istat Membru kkonċernat.

Artikolu 18

Meta Stat Membru ikun infurmat skond l-Artikolu 8(3)(1) li Stat Membru iehor awtorizza prodott mediċinali li huwa s-sugġett ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni fl-Istat Membru ikkonċernat, dak l-Istat Membru għandu minnufih jitlob lill-awtoritajiet ta' l-Istat Membru li jkun ta l-awtorizzazzjoni biex jgħaddulu kopja tar-rapport ta' stima tiegħu imsemmi fl-Artikolu 21(4).

Fi żmien 90 jum wara li jkun irċieva r-rapport ta' stima, l-Istat Membru kkonċernat għandu jew jirrikonoxxi d-deċiżjoni ta' l-ewwel Stat Membru u s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kif approvat minnu jew, jekk jidhirlu li hemm lok għaliex wiehed għandu jahseb li l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali kkonċernat tista' tkun ta' riskju għas-saħha pubblika, għandu japplika l-proċeduri stabbiliti fl-Artikoli 29 sa 34.

Artikolu 19

Biex teżamina l-applikazzjoni sottomessa skond l-Artikoli 8 u 10(1), l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat:

1. għandha tivverifika jekk id-dettalji mibghuta b'appoġġ għall-applikazzjoni humiex skond l-Artikoli 8 u 10(1) imsemmija u teżamina jekk il-kondizzjonijiet għall-hruġ ta' awtorizzazzjoni biex jitqiegħed prodott mediċinali fis-suq (awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq) humiex imharsa;
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 laboratorju ta' l-Istat jew minn laboratorju magħmul għal dak l-iskop 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 approprijat, titlob lill-applikant biex jissupplimenta d-dettalji li hemm ma' l-applikazzjoni dwar l-oġġetti elenkati fl-Artikoli 8(3) u 10(1). 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 għaž-żmien mogħti lill-applikant, meta approprijat, biex jagħti spjegazzjoni bil-fomm jew bil-miktub.

Artikolu 20

L-Istati Membri għandhom jiehdu 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-dettalji 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, f'kazijiet eċċezzjonali u ġustifikabbli, li jkollhom ċerti stadji ta' manifattura u/jew ċerti eżamijiet ta' kontroll imsemmija f'(a) magħmula minn partijiet terzi; f'dawn il-kazijiet, verifiki mill-awtoritajiet kompetenti għandhom isiru wkoll fl-istabbiliment ikkonċernat.

Artikolu 21

1. Meta l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq tkun inharġet, 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 jiehdu 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 harġet jew sussegwement.

3. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jgħaddu lill-Aġenzija kopja ta' l-awtorizzazzjoni flimkien ma' sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

4. L-awtoritajiet kompetenti għandhom ihejju rapport ta' stima u kummenti dwar l-inkartament fejn għandhom x'jaqsmu r-riżultati tat-testijiet analitiċi u farmakotossikoloġiċi u l-provi kliniċi tal-prodott ikkonċernat. Ir-rapport ta' stima għandu jkun aġġornat kull meta jkun hemm informazzjoni ġdida ta' importanza għall-valutazzjoni tal-kwalità, sigurtà jew effikaċja tal-prodott mediċinali kkonċernat.

Artikolu 22

F'ċirkostanzi eċċezzjonali, u wara konsultazzjoni ma' l-applikant, awtorizzazzjoni tista' tingħata sugġetta għal xi obbligi speċifiċi, li jinkludu:

- it-twertieq ta' aktar studji wara li tingħata l-awtorizzazzjoni,
- in-notifikazzjoni ta' reazzjonijiet hżiena għall-prodott mediċinali.

Dawn id-deċiżjonijiet eċċezzjonali jistgħu jkunu adottati biss għal raġunijiet oġġettivi u verifikabbli u għandhom ikunu bbażati fuq waħda mill-kawżi msemmija f'Parti 4 (G) ta' l-Anness I.

Artikolu 23

Wara li tkun inharget 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), jiehu in konsiderazzjoni l-progress xjentifiku u tekniku u jintroduċi kull tibdil li jista' jkun hemm b'żonn 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.

Artikolu 24

Awtorizzazzjoni għandha tkun valida għall-hames snin u għandha tkun tiġġedded għall-perijodi ta' hames snin, fuq applikazzjoni ta' dak li jkollu l-awtorizzazzjoni mill-inqas tliet xhur qabel id-data ta' l-iskadenza u wara konsiderazzjoni mill-awtorità kompetenti ta' inkartament li jkun fih dettalji partikolarment tad-data dwar il-farmakovigilanza u informazzjoni oħra li għandha x'taqsam mal-monitoraġġ tal-prodott mediċinali.

Artikolu 25

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

Artikolu 26

L-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq m'għandhiex tingħata jekk, wara l-eżami tad-dokumenti u d-dettalji elenkati fl-Artikoli 8 u 10(1), tistabbilixxi li:

- (a) il-prodott mediċinali huwa ta' hsara fil-kondizzjonijiet normali ta' l-użu, jew
- (b) li l-effikaċja terapewtika tiegħu tkun nieqsa jew mhux sostanzjata biżżejjed mill-applikant, jew
- (c) li l-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tagħha mhix kif iddikjarata;

Awtorizzazzjoni għandha bl-istess mod tkun rifjutata jekk id-dettalji u d-dokumenti sottomessi bhala appoġġ għall-applikazzjoni ma' jkunux skond l-Artikoli 8 u 10(1).

KAPITOLU 4

Rikonoxximent reċiproku ta' awtorizzazzjonijiet*Artikolu 27*

1. Biex tkun faċilitata l-adozzjoni ta' deċizzjonijiet komuni minn Stati Membri dwar l-awtorizzazzjoni ta' prodotti mediċinali fuq il-bażi ta' kriterji xjentifiċi ta' kwalità, sigurtà u effikaċja, u biex

b'hekk jinkiseb il-moviment hieles ta' prodotti mediċinali fil-Komunità, Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Proprjetarji, minn hawn "il quddiem imsemmi bhala" il-Kumitat, qiegħed jiġi stabbilit. Il-Kumitat għandu jkun parti mill-Aġenzija.

2. Barra mir-responsabilitajiet l-oħra mogħtija lill-bill-ligi tal-Komunità, il-Kumitat għandu jeżamina kull kwestjoni relatata ma' l-ghoti, varjazzjoni, sospensjoni jew irtirar ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li tkun mibgħuta lill-skond id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva.

3. Il-Kumitat għandu jagħmel ir-regoli proċedurali tiegħu.

Artikolu 28

1. Qabel ma jissottometti l-applikazzjoni għall-għarfien ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għandu jinforma lill-Istat Membru li ta l-awtorizzazzjoni li fuqha l-applikazzjoni tkun ibbażata (minn hawn 'il quddiem "l-Istat Membru referenzjali"), li applikazzjoni għandha ssir skond din id-Direttiva u għandu jinnotifikah b'kull żidiet fl-inkartament oriġinali; dak l-Istat Membru jista' jitlob lill-applikant biex jgħaddilu d-dettalji u d-dokumenti neċessarji kollha biex ikun jista' jiċċekkja li l-inkartamenti miżmuma jkunu l-istess.

Barra minn hekk, dak li għandu awtorizzazzjoni għandu jitlob lill-Istat Membru referenzjali biex jipprepara rapport ta' stima dwar il-prodott mediċinali kkonċernat, jew, jekk ikun hemm b'żonn, biex jaġġorna kull rapport ta' stima eżistenti. Dak l-Istat Membru għandu jipprepara ir-rapport ta' stima, jew jaġġornah, fi żmien 90 jum mill-wasla tat-talba.

Fl-istess waqt li l-applikazzjoni tkun mibgħuta skond il-paragrafu 2, l-Istat Membru referenzjali għandu jgħaddi r-rapport ta' stima lill-Istat Membru jew lill-Istati Membri kkonċernati bl-applikazzjoni.

2. Sabiex jinkiseb ir-rikonoxximent skond il-proċedura stabbilita f'dan il-Kapitolu f'wieħed jew aktar mill-Istati Membri ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq mahruġa minn Stat Membru, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għandu jibgħat applikazzjoni lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru jew lill-Istati Membri kkonċernati, flimkien ma' l-informazzjoni u d-dettalji msemmija fl-Artikoli 8, 10(1), u 11. Għandu jixhed li l-inkartament huwa identiku għal dak aċċettat mill-Istat Membru referenzjali, jew għandu jidentifika kull żidiet jew emendi li jista' jkun fih. Fil-każ ta' l-aħhar, għandu jiċċertifika li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott proposti minnu skond l-Artikolu 11 huwa identiku għal dak aċċettat mill-Istat Membru referenzjali skond l-Artikolu 21. Barra minn hekk, għandu jiċċertifika li l-inkartamenti kollha iffajljati bhala parti minn din il-proċedura huma identiċi.

3. Dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jgħaddi l-applikazzjoni lill-Aġenzija, jinformaha bl-Istati Membri kkonċernati u bid-dati tas-sottomissjoni ta' l-applikazzjoni u jibgħatilha kopja ta' l-awtorizzazzjoni mogħtija mill-Istat Membru referenzjali. Għandu wkoll jibgħat lill-Aġenzija kopji ta' kull awtorizzazzjoni bhal din li setgħet ingħatat mill-Istat Membru l-iehor dwar il-prodott mediċinali kkonċernat, u għandu jindika jekk xi applikazzjoni għal awtorizzazzjoni hiex qed tkun ikkun-sidrata f'dak il-hin minn xi Stat Membru iehor.

4. Barra mill-każ eċċezzjonali previst fl-Artikolu 29(1), kull Stat Membru għandu jirrikonoxxi l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq mogħtija mill-Istat Membru referenzjali fi żmien 90 jum mill-wasla ta' l-applikazzjoni u r-rapport ta' stima. Għandu jinforma lill-Istat Membru referenzjali li jkun ta l-ewwel awtorizzazzjoni, lill-Istati Membri l-oħra kkonċernati bl-applikazzjoni, lill-Aġenzija, u lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

Artikolu 29

1. Meta Stat Membru jidhirlu li hemm raġunijiet għala wiehed jahseb li l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali kkonċernat tista' tkun ta' xi riskju għas-saħħa pubblika, għandu jinforma minnu fih lill-applikant, lill-Istat Membru referenzjali li ta l-ewwel awtorizzazzjoni, lil kull Stat Membru ieħor ikkonċernat bl-applikazzjoni u lill-Aġenzija. L-Istat Membru għandu jagħti r-raġunijiet tiegħu fid-dettall u għandu jindika liema azzjoni tista' tkun meħtieġa biex jissewwa kull difett fl-applikazzjoni.

2. L-Istati Membri kollha ikkonċernati għandhom jagħmlu hilit-hom kollha sabiex jilhqgħu ftehim dwar l-azzjoni li għandha tittiehed dwar l-applikazzjoni. Għandhom jagħtu l-opportunità lill-applikant biex jagħmel fehmto magħrufa bil-fomm jew bil-miktub. Madankollu, jekk l-Istati Membri ma jkunux laħqu ftehim fil-limitu ta' żmien imsemmi fl-Artikolu 28(4) dawn għandhom minnufih jirreferu l-kwistjoni lill-Aġenzija għar-rigward tarreferenza tal-Kumitat għall-applikazzjoni tal-proċedura stabbilita fl-Artikolu 32.

3. Fil-limitu ta' żmien imsemmi fl-Artikolu 28(4), l-Istati Membri kkonċernati għandhom jgħaddu lill-Kumitat dikjarazzjoni dettalljata tal-kwistjonijiet li fuqhom ma setgħux jilhqgħu ftehim u r-raġunijiet għal dan in-nuqqas ta' ftehim. L-applikant għandu jin-għata kopja ta' din l-informazzjoni.

4. Hekk kif ikun infurmat li l-kwistjoni għet mghoddija lill-Kumitat, l-applikant għandu minnufih jgħaddi lill-Kumitat kopja ta' l-informazzjoni u d-dettallji msemmija fl-Artikolu 28(2).

Artikolu 30

Jekk ikun hemm hařna applikazzjonijiet mibgħuta skond l-Artikoli 8, 10(1) u l-Artikolu 11 għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' xi prodott mediċinali partikolari, u l-Istati Membri jkunu adottaw deċiżjonijiet diverġenti dwar l-awtorizzazzjoni ta' dak il-prodott mediċinali jew is-sospensjoni jew l-irtirar tagħha, Stat Membru, jew il-Kummissjoni, jew dak li għandu l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jistgħu jgħaddu l-kwistjoni lill-Kumitat għall-applikazzjoni tal-proċedura stabbilita fl-Artikolu 32.

L-Istat Membru ikkonċernat, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew il-Kummissjoni għandhom biċ-ċar jidentifikaw il-kwistjoni li tkun mghoddija lill-Kumitat għall-kunsiderazzjoni u, fejn xieraq, għandhom jinformaw lid-detentur.

L-Istat Membru u d-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandhom jgħaddu lill-Kumitat l-informazzjoni kollha disponibbli li għandha x'taqsam mal-kwistjoni.

Artikolu 31

L-Istati Membri jew il-Kummissjoni jew l-applikant jew dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jistgħu, f'każijiet speċifiċi fejn jidhlu l-interessi tal-Komunità, jirreferu l-kwistjoni lill-Kumitat għall-applikazzjoni tal-proċedura stabbilita fl-Artikolu 32 qabel ma jaslu għal xi deċiżjoni dwar xi talba għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew dwar is-sospensjoni jew l-irtirar ta' awtorizzazzjoni, jew dwar kull varjazzjoni fit-termini ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq li tidher neċessarja, b'mod speċjali biex tittiehed in konsiderazzjoni l-informazzjoni miġbura skond it-Titolu IX.

L-Istat Membru kkonċernat jew il-Kummissjoni għandhom biċ-ċar jidentifikaw il-kwistjoni li tkun mghoddija lill-Kumitat għall-konsiderazzjoni u għandhom jinfirmaw lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

L-Istati Membri u dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandhom jgħaddu lill-Kumitat l-informazzjoni kollha disponibbli li għandha x'taqsam mal-kwistjoni.

Artikolu 32

1. Meta ssir referenza għall-proċedura deskritta f'dan l-Artikolu, il-Kumitat għandu jikkunsidra l-materja kkonċernata u jagħti opinjoni bir-raġunijiet fi żmien 90 jum mid-data ta' meta l-kwistjoni tkun għet mghoddija lill.

Madankollu, f'każijiet sottomessi lill-Kumitat skond l-Artikoli 30 u 31, dan il-perjodu jista' jittawwal b'90 jum.

F'każi ta' urġenza, fuq proposta tal-President tiegħu, il-Kumitat jista' jaqbel ma' terminu ta' żmien aqsar.

2. Biex jikkunsidra l-materja, il-Kumitat jista' jinnomina wiehed mill-membri tiegħu biex jagħmilha ta' *rapporteur*. Il-Kumitat jista' wkoll jahtar esperti individwali biex jagħtuh pariri dwar kwistjonijiet speċifiċi. Meta jahtar l-esperti, il-Kumitat għandu jid-definixxi x-xogħol tagħhom u jispeċifika l-limitu ta' żmien li fih għandu jitwettaq dan ix-xogħol.

3. Fil-każijiet imsemmija fl-Artikoli 29 u 30, qabel ma jagħti l-opinjoni tiegħu, il-Kumitat għandu jagħti opportunità lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq biex jagħmel spjegazzjonijiet bil-miktub jew bil-fomm.

Fil-każ imsemmi fl-Artikolu 31, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jista' jintalab jispjega lill-Kumitat bil-fomm jew bil-miktub.

Jekk iħoss li hu xieraq, il-Kumitat jista' jistieden kull persuna oħra sabiex tagħti informazzjoni dwar il-kwistjoni li hemm quddiemu.

Il-Kumitat jista' jissospendi l-limitu ta' żmien imsemmi fil-paragrafu 1 sabiex jippermetti lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jipprepara l-ispjegazzjonijiet.

4. L-Aġenzija għandha minnufih tinforma lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq meta l-opinjoni tal-Kumitat tkun li:

- l-applikazzjoni ma tissodisfax il-kriterji għall-awtorizzazzjoni, jew
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott propost mill-applikant skond l-Artikolu 14 għandu jkun mibdul, jew
- l-awtorizzazzjoni għandha tinghata sugġetta għal kondizzjonijiet, għar-rigward ta' kondizzjonijiet meqjusa essenzjali għall-użu bla periklu u effettiv tal-prodott mediċinali inkluża l-farmakovigilanza, jew
- awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandha tiġi sospiza, mibdula jew irtirata.

Fi żmien 15-il jum wara li jkun irċieva l-opinjoni, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jista' jinnotifika bil-miktub lill-Aġenzija bil-hsieb tiegħu li jappella. F'dak il-każ, għandu jgħaddi r-raġunijiet dettaljati għall-appell lill-Aġenzija fi żmien 60 ġurnata wara li jkun irċieva l-opinjoni. Fi żmien 60 ġurnata wara li jkun irċieva l-kriterji għall-appell, il-Kumitat għandu jikkunsidra jekk l-opinjoni tiegħu għandhiex tkun riveduta, u l-konkluzjonijiet milhuqa dwar l-appell għandhom ikunu annessi mar-rapport ta' stima msemmi f'paragrafu 5.

5. Fi żmien 30 ġurnata mill-adozzjoni tiegħu, l-Aġenzija għandha tgħaddi l-opinjoni finali tal-Kumitat lill-Istati Membri, lill-Kummissjoni u lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq flimkien ma' rapport li jiddeskrivi l-istima tal-prodott mediċinali u jagħti r-raġunijiet għal-konkluzjonijiet tagħha.

F'każ ta' opinjoni favur l-għoti jew iż-żamma fis-seħh ta' awtorizzazzjoni biex jitqiegħed il-prodott mediċinali kkonċernat fis-suq, id-dokumenti li ġejjin għandhom ikunu annessi ma l-opinjoni:

- (a) abbozz ta' sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, kif imsemmi fl-Artikolu 11;
- (b) kull kondizzjoni li taffettwa l-awtorizzazzjoni fis-sens tal-paragrafu 4.

Artikolu 33

Fi żmien 30 jum mir-riċeviment ta' l-opinjoni, il-Kummissjoni għandha tipprepara abbozz ta' deċiżjoni li għandha tittiehed dwar l-applikazzjoni, waqt li tiegħu 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 fl-Artikolu 32(5)(a) u (b) 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.

Artikolu 34

1. Deċiżjoni finali dwar l-applikazzjoni għandha tkun adottata skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2).

2. Ir-regoli ta' proċedura tal-Kumitat Permanenti stabbilit bl-Artikolu 121(1) għandhom ikunu aġġustati biex jittiehed kont tax-xogholijiet li jaqgħu fuqu skond dan il-Kapitolu.

Dawn l-aġġustamenti għandhom jinvolvu dan li ġej:

- barra f'każijiet imsemmija fit-tielet paragrafu ta' l-Artikolu 33, l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti għandha tinkiseb bil-miktub,
- kull Stat Membru għandu min ta' l-anqas 28 ġurnata biex jgħaddi osservazzjonijiet bil-miktub dwar l-abbozz tad-deċiżjoni lill-Kummissjoni,
- kull Stat Membru jista' jitlob bil-miktub li l-abbozz tad-deċiżjoni jkun diskuss mill-Kumitat Permanenti, u jagħti r-raġunijiet tiegħu fid-dettall.

Meta, fl-opinjoni tal-Kummissjoni, l-osservazzjonijiet miktuba ta' Stat Membru jqajmu kwistjonijiet godda importanti ta' natura xjentifika jew teknika li ma ġewx indirizzati fl-opinjoni ta' l-Aġenzija, il-President għandu jissospendi l-proċedura u jibgħat l-applikazzjoni lura lill-Aġenzija għal aktar konsiderazzjoni.

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

3. Deċiżjoni kif imsemmija f'paragrafu 1 għandha tkun indirizzata lill-Istati Membri kkonċernati bil-materja u kkomunikata lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq. L-Istati Membri għandhom jew jagħtu jew jirtiraw awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, jew iwarjaw it-termini ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq kif meħtieġ biex jimxu skond id-deċiżjoni fi żmien 30 jum wara li tkun notifikata. Għandhom jinfurmaw biha lill-Kummissjoni u lill-Aġenzija min-nufih.

Artikolu 35

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

Il-Kummissjoni għandha, b'konsultazzjoni ma' l-Aġenzija, tadotta arrangamenti xierqa għall-eżami ta' varjazzjonijiet għat-termini ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

Dawn l-arrangamenti għandhom jinkludu sistema ta' notifikazzjoni jew proċeduri ta' amministrazzjoni dwar varjazzjonijiet żgħar u jiddefinixxu preċiżament il-kunċett ta' "varjazzjoni żgħira".

Dawn l-arrangamenti għandhom ikunu adottati mill-Kummissjoni fil-forma ta' Regolament li qed jiġi implimentat skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2).

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

Artikolu 36

1. Meta Stat Membru jidhirlu li l-varjazzjoni ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq li tkun giet mogħtija skond id-disposizzjonijiet ta' dan il-Kapitolu jew li tinhtieg is-sospensjoni jew l-irtirar tagħha għall-protezzjoni tas-saħha 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 hsara għad-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 31, f'każijiet eċċezzjonali, fejn azzjoni urġenti tkun meħtieġa biex tithares is-saħha pubblika, sakemm tintlahaq deċiżjoni definittiva, Stat Membru jista' jissospendi t-tqeghid 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 bir-raġunijiet għall-azzjoni tiegħu.

Artikolu 37

L-Artikoli 35 u 36 għandhom japplikaw b'analogija 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-thaddim tal-proċeduri stabbiliti f'dan il-Kapitolu u għandha tghaddih lill-Parlament Ewropew u lill-Kunsill għall-informazzjoni.

2. Sa l-1 ta' Jannar 2001, il-Kummissjoni għandha tippubblika analiżi dettaljata dwar it-thaddim tal-proċeduri stabbiliti f'dan il-Kapitolu u għandha tippromponi xi emendi li jistgħu jkunu meħtieġa biex ittejjbu dawn il-proċeduri.

Il-Kunsill għandu jiddeciedi, skond il-kondizzjonijiet previsti fit-Trattat, dwar il-proposta tal-Kummissjoni fi żmien sena mis-sottomissjoni tagħha.

Artikolu 39

Id-disposizzjonijiet imsemmijin fl-Artikoli 27 sa 34 m'għandhomx japplikaw għall-prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 16(2).

TITOLU IV

MANIFATTURA U IMPORTAZZJONI

Artikolu 40

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu 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 bhal 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 bhal dawn bl-istess mod li japplikaw għall-manifattura.

Artikolu 41

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

- 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;
- 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-htigiet 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;
- 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 ruhha dwar l-eżattezza tad-dettalji mogħtija skond l-Artikolu 41, permezz ta' inkjesta mwettqa mill-aġenti tagħha.

2. Biex tiżgura li l-htigiet msemmija fl-Artikolu 41 ikunu mharsa, awtorizzazzjoni tista' tingħata bil-kondizzjoni li ċerti obbligi imposti jkunu mwettqa jew meta l-awtorizzazzjoni tinhareġ 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 jiehdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li ż-żmien mehud għall-proċedura dwar l-ghoti ta' l-awtorizzazzjoni għall-manifattura ma taqbiż 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 mehud 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-legiżlazzjoni ta' l-Istati Membri kkonċernati;
- (c) jagħti avviz 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;
- (d) iħalli l-aġenti ta' l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat aċċess għall-postijiet tiegħu ikun x'hin ikun;
- (e) jippermetti lill-persuna ikkwalifikata msemmija fl-Artikolu 48 li twettaq id-dmirijiet tagħha, per eżempju billi jqiegħed għad-dispożizzjoni tagħha l-faċilitajiet kollha meħtieġa;
- (f) josserva l-prinċipji u l-linji ta' gwida tal-prattika tajba tal-manifattura għal prodotti mediċinali kif stabbiliti bil-liġi tal-Komunità.

Artikolu 47

Il-prinċipji u l-linji ta' gwida għall-prattika tajba tal-manifattura għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Artikolu 46(f) għandhom ikunu adottati fil-forma ta' direttiva, skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2).

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

Artikolu 48

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu 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 ikkwalifikata, 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 ir-risponsabilità msemmija f'paragrafu 1.

Artikolu 49

1. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-persuna ikkwalifikata msemmija fl-Artikolu 48 tissodisfa l-kondizzjonijiet minimi ta' kwalifikazzjoni msemmija f'paragrafi 2 u 3.

2. Persuna ikkwalifikata 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: farmacija, medicina, medicina 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 wiehed 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 konnoxxut 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-sugġetti bażiċi:

- Fiziċa applikata,
- Kimika ġenerali u inorganika,

- Kimika organika,
- Kimika analitika,
- Kimika farmaċewtika, inkluża analiżi ta' prodotti mediċinali,
- Bijokimika generali u applikata (medika),
- Fizjoloġija,
- Mikrobijoloġija,
- Farmakoloġija,
- Teknoloġija farmaċewtika,
- Tossikoloġija,
- Farmakonjożi (studju tal-komposizzjoni u l-effetti tas-sustanzi attivi naturali ta' oriġini veġetali jew mill-annimali).

Studji f'dawn is-suġġetti għandhom ikunu b'bilanċjata hekk illi jip-permettu lill-persuna kkonċernata li tissodisfa l-obbligi speċifikati fl-Artikolu 51.

Meta xi diplomi, ċertifikati jew xhieda ohra ta' kwalifikazzjonijiet formali msemija 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 kkwalfikata għandha tkun kisbet esperjenza prattika fuq medda ta' mill-anqas sentejn, f'impriza jew aktar li huma awtorizzati jimmanufatturaw prodotti mediċinali, fl-attivitajiet ta' analiżi kwalitattiva ta' prodotti mediċinali, ta' analiżi kwantitattiva ta' sustanzi attivi u tat-testjar u ċċekkjat meh-tieg 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 hames snin u b'sena u nofs meta l-kors ikun ta' l-anqas sitt snin.

Artikolu 50

1. Persuna li tinvolvi ruhha fl-attivitajiet tal-persuna msemija fl-Artikolu 48 mill-hin ta' l-publikazzjoni tad-Direttiva 75/319/KEE, fi Stat Membru mingħajr ma thares id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 49 għandha tkun eliġibbli biex tkompli ttwettaq dawk l-attivitajiet fl-Istat ikkonċernat.

2. Id-detentur ta' diploma, ċertifikat jew evidenza ohra ta' kwalifikazzjonijiet formali mogħtija meta jitlestha kors universitarju jew xi kors rikonoxxut bhala ekwivalenti fl-Istat Membru kkonċernat - f'dixxiplina xjentifika li thallih jinvolvi ruħu fl-attivitajiet tal-persuna msemija fl-Artikolu 48 skond il-liġijiet ta' l-Istat jista' - jekk ikun beda l-kors tiegħu qabel il-21 ta' Mejju 1975 ikun ikkunsidrat bhala kwalifikat biex iwettaq f'dak l-Istat id-dmirijiet tal-persuna msemija 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 meh-tieg taħt l-awtorità diretta tal-persuna msemija fl-Artikolu 48 biex tkun żgurata il-kwalità tal-prodotti mediċinali.

Jekk il-persuna kkonċernata tkun kisbet l-esperjenza prattika msemija fl-ewwel subparagrafu qabel il-21 ta' Mejju 1965, sena ohra ta' esperjenza prattika skond il-kondizzjonijiet imsemija fl-ewwel subparagrafu għandha tkun kompletata minnu immedjatament qabel ma jinvolvi ruħu fattivitajiet bħal dawn.

Artikolu 51

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li l-persuna kkwalfikata msemija fl-Artikolu 48 tkun, bla hsara għar-relazzjoni tagħha ma' dak li għandu l-awtorizzazzjoni tal-manifattura, responsabbli, fil-kuntest tal-proċeduri msemija 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-htigiet ta' l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq;
- (b) fil-każ ta' prodotti mediċinali ġejjin minn pajjiżi terzi, li kull lott ta' manifattura jkun għadda fl-Istat Membru li jkun qed jimporta minn analiżi kwalitattiva shiħa, analiżi kwantitattiva ta' mill-anqas il-kostitwenti attivi kollha u t-testijiet jew kontrolli l-ohra kollha meh-tieġa biex tkun żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali skond ma titlob l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.

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 iehor, flimkien mar-rapporti ta' kontroll iffirmati mill-persuna kkwalfikata.

2. Fil-każ ta' prodotti mediċinali importati minn pajjiż terz, meta jkunu saru arrangamenti approprijati 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 msemija f'punt (b) ta' l-ewwel subparagrafu tal-paragrafu 1 ġew imwettqa fil-pajjiż li qed jesporta, il-persuna kkwalfikata tista' tkun imserrħa mir-responsabilità li tagħmel dawn il-kontrolli.

3. Fil-każijiet kollha u b'mod partikolari meta l-prodotti mediċinali jkunu harġu għal bejgħ, il-persuna kkwalfikata għandha tiċċertifika, f'reġistru jew dokument ekwivalenti mahsub għal dan l-iskop, li kull lott ta' manifattura jissodisfa d-disposizzjonijiet ta' dan l-Artikolu; ir-reġistru jew dokument

ekwivalenti msemmi għandu jinżamm agġornat waqt li jkunu għaddejnin ix-xogħolijiet u għandhom jibqgħu għad-dispożizzjoni ta' l-aġenti ta' l-awtorità kompetenti għall-perjodu speċifikat fid-dispożizzjonijiet ta' l-Istat Membru kkonċernat u, f'kull eventwalità, għall-anqas hames snin.

Artikolu 52

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-obbligi ta' persuni kkwalifikati msemmija fl-Artikolu 48 ikunu sodisfatti, jew b'miżuri amministrattivi approprijati jew billi dawn il-persuni jkunu sugġetti 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 minhabba nuqqas ta' osservanza ta' dawn l-obbligi.

Artikolu 53

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

TITOLU V

L-ITTIKETTJAR 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:

- (a) l-isem tal-prodott mediċinali segwit bl-isem komuni meta l-prodott ikun fih sustanza attiva wahda biss u jekk l-isem ikun wiehded ivvintat; meta prodott mediċinali huwa disponibbli f'diversi forum farmaċewtiċi u/jew f'qawwiet diversi, il-forma farmaċewtika u/jew il-qawwa (tarbija, tfajjel jew adult kif approprijat) għandhom ikunu inklużi fl-isem tal-prodott mediċinali;
- (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;
- (c) il-forma farmaċewtika u l-kontenut bil-piż, bil-volum jew bin-numru ta' dozi tal-prodott;
- (d) lista ta' daww l-eċċipjenti magħrufa li fihom azzjoni jew effett rikonoxxut u inklużi fil-linji ta' gwida pubblikati skond l-Artikolu 65. Madankollu, jekk il-prodott huwa injettabli, jew preparazzjoni topika jew għall-ghajnejn, l-eċċipjenti kollha għandhom ikunu dikjarati;
- (e) il-metodu u, jekk ikun hemm bżonn, ir-rotta ta' amministrazzjoni;
- (f) twissija speċjali li l-prodott mediċinali għandu ikun merfugh f'post mhux milhuq mit-tfal;

- (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;
- (j) prekawzjonijiet speċjali għar-rimi ta' prodotti mediċinali mhux użati jew materjal għar-rimi minn prodotti mediċinali, jekk ikun xieraq;
- (k) l-isem u l-indirizz ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni biex iqiegħed il-prodott mediċinali fis-suq;
- (l) in-numru ta' l-awtorizzazzjoni biex jitqiegħed il-prodott mediċinali fis-suq;
- (m) in-numru tal-lott tal-manifattur;
- (n) fil-każ ta' medikazzjoni minn dak li jkun, struzzjonijiet dwar l-użu tal-prodotti mediċinali.

Artikolu 55

1. Id-dettalji stabbiliti fl-Artikoli 54 u 62 għandhom jidhru fuq l-imballaġġ immedjat barra minn daww 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-htigiet stabbiliti fl-Artikoli 54 u 62.

- l-isem tal-prodott mediċinali kif stabbiliti fl-Artikolu 54(a),
 - 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.
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:
- l-isem tal-prodott mediċinali u, jekk meħtieġ, il-qawwa u r-rotta ta' amministrazzjoni,
 - 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-Artikoli 54, 55 u 62 għandhom ikunu jinqraw faċilment, jinftiehem sew u ma jithassrux.

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' hlas lura minn organizzazzjonijiet ta' sigurtà soċjali,
- l-istatut legali għal provvista lill-pazjent, skond it-Titolu VI,
- identifikazzjoni u awtenticità.

Artikolu 58

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

Artikolu 59

1. Il-fuljett fil-pakkett għandha tkun magħmula skond is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott; għandha tinkludi, fl-ordni li ġejja:

- (a) għall-identifikazzjoni tal-prodott mediċinali:
- l-isem tal-prodott mediċinali, segwit bl-isem komuni jekk il-prodott ikun fih biss sustanza waħda attiva u jekk l-isem huwa wiehed ivvintat; meta prodott mediċinali huwa disponibbli f'diversi forom farmaċewtiċi u/jew f'diversi qawwiet, il-forma farmaċewtika u/jew il-qawwa (per eżempju, tarbija, tfajjel, adult) għandhom ikunu inklużi fl-isem tal-prodott mediċinali,
 - dikjarazzjoni shiħa tas-sustanzi attivi u l-eċċipjenti mfis-sra kwalitattivament u dikjarazzjoni tas-sustanzi attivi mfis-sra kwantitattivament, bl-użu ta' l-ismijiet komuni tagħhom, fil-każ ta' kull preżentazzjoni tal-prodott mediċinali,
 - il-forma farmaċewtika u l-kontenut bil-piż, bil-volum jew skond in-numru ta' dozi tal-prodott, fil-każ ta' kull preżentazzjoni tal-prodott,
 - il-grupp farmako-terapewtiku, jew tip ta' attività f'termini li jkunu faċilment jinftieħmu mill-pazjent,
 - l-isem u l-indirizz ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni biex iqiegħed il-prodott mediċinali fis-suq u tal-manifattur,

- (b) l-indikazzjonijiet terapewtiċi;
- (ċ) lista ta' informazzjoni meħtieġa qabel wiehed jieħu l-prodott mediċinali:

- kontra-indikazzjonijiet,
- prekawzzjonijiet xierqa għall-użu,
- forom ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni (e.ż. alkohol, tabakk, oġġetti ta' l-ikel) li jistgħu jaffettwaw l-azzjoni tal-prodott mediċinali,

- twissijiet speċjali,

din il-lista għandha:

- issir wara li tkun inġhatat konsiderazzjoni għall-kondizzjoni partikolari ta' ċerti kategoriji ta' utenti (e.ż. tfal, nisa tqal jew li jreddgħu, ix-xjuħ, persuni b'kondizzjonijiet patoloġiċi speċifiċi),
- issemmi, jekk xieraq, l-effetti li jista' jkun hemm fuq l-abbiltà li jkunu misjuqa vetturi jew li jithaddem xi makkinarju,
- tghid fid-dettall liema huma dawk l-eċċipjenti, li tagħrif dwarhom huwa importanti għall-użu bla periklu u effettiv tal-prodott mediċinali u inkluż fil-linji ta' gwida pubblikati skond l-Artikolu 65;

- (d) l-istruzzjonijiet meħtieġa u tas-soltu għal użu sew, b'mod partikolari:

- id-dożaġġ,
- il-metodu u, jekk jinhtieg, ir-rotta ta' amministrazzjoni,
- il-frekwenza ta' amministrazzjoni, li tispeċifika jekk ikun hemm bżonn, il-hin approprijat li fih il-prodott mediċinali jista' jew għandu ikun amministrat,

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

- iż-żmien ta' trattament, meta dan għandu jkun limitat,
- l-azzjoni li għandha tittiehed fil-każ ta' doża eċċessiva (e.ż., sintomi, proċeduri ta' emerġenza),
- il-kors ta' azzjoni li għandha tittiehed meta tinqabeż xi doża jew aktar,
- indikazzjoni, jekk ikun hemm bżonn, tar-riskju mill-effetti ta' l-astinenza;

- (e) deskrizzjoni ta' l-effetti mhux mixtieqa li jistgħu jiġru taht kondizzjonijiet normali ta' użu u, jekk ikun hemm bżonn, l-azzjoni li għandha tittiehed f'każ bħal dan; il-pazjent għandu

jkun bl-iktar mod ċar mistieden li jikkomunika kull effett mhux mixtieg li mhux imsemmi fil-karta lit-tabib tiegħu jew lill-ispjżjar tiegħu;

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

- twissija kontra l-użu tal-prodott wara din id-data,
- meta approprijat, prekawzjonijiet speċjali dwar hażna,
- jekk ikun hemm bżonn, twissija kontra sinjali li jidhru ta' deterjorazzjoni;

(g) id-data li fiha l-Fuljett tkun giet riveduta l-ahhar.

2. Minkejja l-paragrafu 1(b), l-awtorità kompetenti tista' tiddeċiedi li ċerti indikazzjonijiet terapewtiċi ma jissemmewx fil-fuljett fil-pakkett, fejn it-tixrid ta' informazzjoni bħal din jista' jkollu żvantaġġi serji għall-pazjent.

Artikolu 60

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

Artikolu 61

1. Kampjun jew mudell fint wiehed jew aktar tal-pakkett ta' barra u tal-pakkett immedjat ta' prodott mediċinali, flimkien ma' l-abbozz tal-fuljett fil-pakkett, għandu jintbghat lill-awtoritajiet kompetenti biex jawtorizzaw tqeghid fis-suq meta l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq tkun mitluba.

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

3. It-tibdili 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 tqeghid 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 tqeghid fis-suq skond il-paragrafu 2 jew xi bidla għall-ittikkettjar jew għall-fuljett fil-pakkett skond il-paragrafu 3 ma jbidli il-responsabilità legali ġenerali tal-manifattur jew kif ikun approprijat ta' dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.

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 għall-edukazzjoni tas-sahha, 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.

2. Il-fuljett fil-pakkett għandha tkun miktuba f'termini ċari u li jinftienu għall-utenti u għandha tkun tinqara ċar fil-lingwa jew lingwi uffiċjali ta' l-Istat Membru fejn il-prodott mediċinali ikun tqiegħed fis-suq.

L-ewwel subparagrafu m'għandux iżomm il-fuljett fil-pakkett milli jkun stampat f'diversi lingwi, sakemm l-istess informazzjoni tkun tidher fil-lingwi kollha użati.

3. L-awtoritajiet kompetenti jistgħu jeżentaw tikketti u fuljetti fil-pakkett għall-prodotti mediċinali speċifiċi mill-obbligu li xi dettalji għandhom jidhru u li l-fuljett jkun fil-lingwa jew lingwi uffiċjali ta' l-Istat Membru fejn il-prodott ikun imqiegħed fis-suq, meta l-prodott ma jkunx mahsub biex jingħata lill-pazjent biex jamministrat lill-annifsu.

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 tqeghid fis-suq, sa ma l-ittikkettjar u l-fuljett fil-pakkett tal-prodott mediċinali in kwistjoni jkunu magħmula skond il-htigiet ta' dan it-Titolu.

Artikolu 65

Fejn jinhtieg, il-Kummissjoni għandha tippubblika linji ta' gwida li jikkonċernaw b'mod partikolari:

- il-formolazzjoni ta' xi twissijiet speċjali għal xi kategoriji ta' prodotti mediċinali,
- il-bżonnijiet ta' informazzjoni partikolari li għandha x'taqsam ma' medikazzjoni mill-istess utent,
- il-leggibilità tad-dettalji fuq it-tikketti u l-fuljett fil-pakkett,

- metodi għall-identifikazzjoni u l-awtentività ta' prodotti mediċinali,
- il-lista ta' eċċipjenti li għandhom jidhru fuq it-tikketti ta' prodotti mediċinali u l-mod kif dawn l-eċċipjenti għandhom jkunu indikati.

Dawn il-linji ta' gwida għandhom ikunu adottati fil-forma ta' Direttiva, skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2).

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-kunnett u għandu jindika, fejn meħtieġ, għal hin u data mogħtija, l-ammont ta' radjoattività kull doża jew kull kunnett u n-numru ta' kapsoli, jew, għall-likwidi, in-numru ta' millilitri fil-kontenitur.

3. Il-kunnett 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,
- l-isem tal-manifattur,
- 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' generaturi radjonuklidi, kits radjonuklidi jew prekursori 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 tittiehed 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 hsara 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 appropjat, il-fuljett fil-pakkett għall-prodott mediċinali msemmi fl-Artikolu 14(1) għandu jkun fihom l-informazzjoni li ġejja, u l-ebda oħra:

- l-isem xjentifiku tal-ħażna jew ħażniet segwit bil-grad ta' tahlit, bl-użu tas-simboli tal-farmakopea użati skond l-Artikolu 1(5),
 - l-isem u l-indirizz ta' dak li għandu r-registrazzjoni u, meta appropjat, 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' registrazzjoni.
 - "prodott mediċinali omeopatiċu mingħajr indikazzjonijiet terapewtiċi approvati",
 - twissija li tagħti parir lill-utent biex jikkonsulta lit-tabib jekk is-sintomi jippersistu waqt l-użu tal-prodott mediċinali.
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 hlas 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 sugġett għal preskrizzjoni medika,
- prodott mediċinali mhux sugġett 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:

- (a) prodotti mediċinali bi preskrizzjoni medika li tiġġedded jew li ma tiġġeddidx;
- (b) prodotti mediċinali sugġetti għal preskrizzjoni medika speċjali;
- (c) prodotti mediċinali bi preskrizzjoni medika ristretta, riservati għal użu f'ċerti oqsma speċjalizzati.

Artikolu 71

1. Prodotti mediċinali għandhom ikunu sugġetti 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 hafna użati mhux kif suppost, u bhala 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 hżiena tagħhom jehtieġu 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 sugġetti għal preskrizzjoni medika speċjali, dawn għandhom jagħtu każ tal-fatturi li ġejjin:

- il-prodott mediċinali fih, fi kwantità mhux eżentata, sustanza klassifikata bhala narkotika jew sustanza psikotropika fis-sens tal-konvenzjonijiet internazzjonali fis-seħħ, bhall-Konvenzjonijiet tan-Nazzjonijiet Uniti ta' l-1961 u l-1971, jew
- il-prodott mediċinali x'aktarx, jekk użat hażin, johloq riskju sostanzjali ta' abbuż mediċinali, li jwassal għal vizzju jew għal użu hażin għal skopijiet illegali, jew
- il-prodott mediċinali fih sustanza li, minhabba li hi ġdida jew il-proprietarjetajiet tagħha, tista' tkun ikkunsidrata bhala li tappartjeni għall-grupp mahsub fit-tieni sub-paragrafu bhala miżura ta' prekawzjoni.

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

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

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

- (a) l-ikbar doża wehida, l-ikbar doża ta' kuljum, il-qawwa, il-forma farmaċewtika, xi tipi ta' imballaġġ; u/jew
- (b) ċirkostanzi ohra 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 tid-determina jekk xi prodott mediċinali għandux ikun klassifikat bhala mediċina ta' preskrizzjoni biss.

Artikolu 72

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

Artikolu 73

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

Artikolu 74

Fl-okkażjoni tat-tiġdid li jsir darba kull hames snin ta' l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jew meta fatti godda jingiebu għall-attenzjoni tagħhom, l-awtoritajiet kompetenti għandhom jeżaminaw u, meta approprijat, jemendaw il-klassifikazzjoni ta' prodott mediċinali, billi japplikaw il-kriterji elenkati fl-Artikolu 71.

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 MEDICINALI

Artikolu 76

Bla hsara għall-Artikolu 6, l-Istati Membri għandhom jiehdu l-azzjonijiet xierqa kollha biex jiżguraw li prodotti mediċinali biss li għalihom inghatat awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq skond il-liġi tal-Komunità jitqassmu fit-territorji tagħhom.

Artikolu 77

1. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li d-distribuzzjoni bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali tkun sugġetta għall-pussess ta' awtorizzazzjoni biex wiehed iwettaq taq hidma ta' bejjiegh bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali, u jiddikjara l-post li għalih dan ikun validu.

2. Meta persuni awtorizzati jew intitolati biex ifornu prodotti mediċinali lill-pubbliku jistgħu wkoll, skond il-liġi nazzjonali, jidhlu fil-kummerċ bl-ingrossa, dawn il-persuni għandhom ikunu sugġetti 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 wiehed jinvolvi ruħu f'attività ta' bejjiegh bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali m'għandux jehilsu 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 approprijata dwar l-awtorizzazzjonijiet individwali li huma jkunu taw skond il-paragrafu 1.

5. Kontrolli fuq il-persuni awtorizzati li jidhlu fl-attività ta' bejjiegh bl-ingrossa ta' prodotti mediċinali u l-ispezzjoni ta' l-istabbilimenti tagħhom, għandhom jitwettqu taht ir-responsabilità 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 jitharsu. 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 iehor skond it-termini ta' paragrafu 1, il-kondizzjonijiet ta' l-awtorizzazzjoni mhumiex, jew ma għadhomx aktar jitharsu, għandu minnufih jinforma

lill-Kummissjoni u lill-Istati Membri l-oħra involuti. Dan ta' l-aħhar għandu jiehu l-miżuri kollha meħtieġa u għandu jinforma lill-Kummissjoni u lill-ewwel Stat Membru bid-deċizzjonijiet meħuda u r-raġunijiet għal dawn id-deċizzjonijiet.

Artikolu 78

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li ż-żmien meħud għall-proċedura ta' l-eżami ta' l-awtorizzazzjoni għad-distribuzzjoni ma jaqbiż 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 jharsu l-htigiet 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) għandu ikollhom il-persunal, u b'mod partikolari, persuna kwalifikata li tingħata risponsabbiltà, biex jitharsu l-kondizzjonijiet previsti fil-liġislazzjoni ta' l-Istat Membru kkonċernat;
- (c) għandhom jintrabtu li jharsu l-obbligi li jaqgħu fuqhom skond it-termini ta' l-Artikolu 80.

Artikolu 80

Dawk li għandhom awtorizzazzjoni tad-distribuzzjoni għandhom jharsu l-htigiet minimi li ġejjin:

- (a) għandhom jagħmlu l-istabbiliment, l-istallazzjonijiet u l-apparat imsemmijin fl-Artikolu 79(a) aċċessibli f'kull hin għall-persuni responsabbli biex jispezzjonawhom;
- (b) għandhom jiksbu l-provvisti 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);
- (c) 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-tweqqiegħ 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,
- l-isem tal-prodott mediċinali,
- kwantità riċevuta jew fornuta,
- isem u indirizz tal-fornitur jew kunsinnatarju, kif japplika;

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

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

Artikolu 81

Dwar il-provvista ta' prodotti mediċinali lil spijzara u persuni awtorizzati jew intitolati li jissupplixxu prodotti mediċinali lill-pubbliku, l-Istati Membri m'għandhomx jimponu fuq dak li għandu awtorizzazzjoni għal distribuzzjoni mogħtija minn Stat Membru iehor, xi obbligu, b'mod partikolari xi obbligi ta' servizz pubbliku, aktar stretti minn dawk li jimponu fuq persuni li awtorizzaw huma stess biex jahdmu f'attivitajiet ekwivalenti.

L-obbligi imsemmija għandhom, barra hekk, ikunu ġustifikati, skond it-Trattat, għal raġunijiet ta' harsien tas-saħħa pubblika u jkunu fi proporzjon ma' l-objettiv ta' dak il-harsien.

Artikolu 82

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

- id-data,
- l-isem u l-forma farmaċewtika tal-prodott mediċinali,
- il-kwantità provduta,
- l-isem u l-indirizz tal-fornitur u l-kunsinnatur.

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

Artikolu 83

Id-dispożizzjonijiet ta' dan it-Titolu m'għandhomx iżommu milli jiddaħhlu htigiet 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.

Artikolu 84

Il-Kummissjoni għandha tippubblika linji ta' gwida dwar il-prattika tajba tad-distribuzzjoni. Għal dan il-ghan, għandha tikkonsulta mal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Proprjetarji u l-Kumitat Farmaċewtiku stabbiliti bid-Deċiżjoni tal-Kunsill 75/320/KEE (1).

Artikolu 85

Id-dispożizzjonijiet ta' dan it-Titolu għandhom japplikaw għal prodotti mediċinali omeopatiċi, bl-eċċezzjoni ta' dawk imsemmija fl-Artikolu 14(1).

TITOLU VIII

REKLAMAR

Artikolu 86

1. Għall-ghanijiet ta' dan it-Titolu, "reklamar ta' prodotti mediċinali" għandu jinkludi kull forma ta' informazzjoni bieb-bieb, attività ta' kkanvassjar jew inkoraġġiment bl-ghan li jip-promwovi 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 kkwalfikati biex jiktbuhom jew jipprovduhom,
- żjarat minn rappreżentanti li jbiegħu mediċini lil persuni kkwalfikati biex jiktbu prodotti mediċinali,
- il-provvista ta' kampjuni,

(1) ĠU L 187, tad-9.06.1975, p. 23.

- il-provvediment ta' thajjir 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'ogġetti, hlief fejn il-valur intrinsiku tagħhom ikun minimu,
 - sponsorizzazzjoni ta' laqgħat promozzjonali li għalihom jattendu persuni kkwalifikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu prodotti mediċinali,
 - sponsorizzazzjoni ta' kongressi 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-disposizzjonijiet tat-Titolu V,
 - korrispondenza, possibilmint 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 hżiena bħala parti minn prekawzjonijiet ġenerali dwar drogi, katalgi tal-kummerċ u listi ta' prezżijiet, sakemm ma jkun fihom l-ebda riklamar dwar il-prodott,
 - dikjarazzjonijiet dwar is-saħħa tal-bniedem jew mard, sakemm ma jkunx hemm referenza, anke indiretta, għal prodott mediċinali.

Artikolu 87

1. L-Istati Membri għandhom jipprojbixxu kull riklamar ta' prodott mediċinali li dwaru ma nġhatatx 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:
 - għandu jinkoraġġixxi l-użu razzjonali tal-prodott mediċinali, billi jipprezentah ogġettivament u mingħajr ma jkabbar iż-żejjed il-proprjetajiet tiegħu,
 - m'għandux ikun qarrieqi.

Artikolu 88

1. L-Istati Membri għandhom jipprojbixxu r-reklamar lill-pubbliku ġenerali ta' prodott mediċinali li:
 - huma disponibbli biss fuq preskrizzjoni medika, skond it-Titolu VI,
 - ikun fihom sustanzi psikotropiċi jew narkotiċi, bħall-Konvenzjonijiet tan-Nazzjonijiet Uniti ta' l-1961 u l-1971,

- ma jistgħux ikunu reklamati lill-pubbliku ġenerali skond is-subparagrafu 2.

2. Prodotti mediċinali jistgħu jkunu reklamati mal-pubbliku ġenerali li, minhabba l-komposizzjoni u l-għanijiet tagħhom, huma maħsuba u magħmulin għal użu mingħajr l-indhil ta' tabib għal għanijiet dijanjostiċi jew għall-preskrizzjoni jew il-monitoraġġ tal-kura, bil-parir ta' l-ispizjar, jekk ikun hemm bżonn.

L-Istati Membri għandhom jipprojbixxu li jissemew freklami lill-pubbliku ġenerali indikazzjonijiet terapewtiċi bħal:

- tuberkolozi,
- mard trazzmess sesswalment,
- mard serju iehor infettiv,
- kankru u mard tumorali iehor,
- insomnja kronika,
- dijabete u mard iehor metaboliku.

3. L-Istati Membri jistgħu jipprojbixxu, fit-territorju tagħhom, riklamar għall-pubbliku ġenerali ta' prodott mediċinali li l-prezz tagħhom jista' jiġi mogħti lura.

4. Il-projbizzjoni msemmija f'paragrafu 1 m'għandhiex tapplika għal kampanji ta' vaċċinazzjoni magħmula mill-industrija u approvati mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri.

5. Il-projbizzjoni msemmija f'paragrafu 1 għandha tapplika bla hsara għall-Artikolu 14 tad-Direttiva 89/552/KEE.

6. L-Istati Membri għandhom jipprojbixxu d-distribuzzjoni diretta ta' prodott mediċinali lill-pubbliku mill-industrija għal għanijiet promozzjonali; jistgħu, madankollu, jawtorizzaw distribuzzjoni bħal din f'każijiet speċjali għal għanijiet oħra.

Artikolu 89

1. Bla hsara 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) 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 legġibbli biex wiehed jaqra b'attenzjoni l-istruzzjonijiet fil-fuljett fil-pakkett jew fuq il-pakkett ta' barra, skond il-każ.

2. L-Istati Membri jistgħu jiddeċiedu li r-reklamar ta' prodott mediċinali mal-pubbliku ġenerali jista', minkejja l-paragrafu 1, jinkludi biss l-isem tal-prodott mediċinali jekk ikun maħsub biss bhala tifkira.

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 dijanjozi jew billi jissuġġerixxu kura bil-posta;
- (b) jissuġġerixxi li l-effetti tal-mediċina huma garantiti, li ma jikkaġunawx reazzjonijiet hżiena jew li huma ahjar minn, jew l-istess bhal, daww ta' kura jew prodott mediċinali ieħor;
- (c) jissuġġerixxi li s-saħħa tas-suġġett tmur għall-ahjar jekk tittiehed il-mediċina;
- (d) jissuġġerixxi li s-saħħa tas-suġġett tkun affettwata jekk ma tittehidx 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 minn daww hawn imsemmija iżda li, minhabba l-popolarità tagħhom, jistgħu jinkoraġġixxu l-konsum ta' prodotti mediċinali;
- (g) jissuġġerixxi li l-prodott mediċinali huwa oġġett ta' l-ikel, kozmetiku jew xi prodott ieħor għal konsum;
- (h) jissuġġerixxi li s-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali jkun geġ mill-fatt li hu naturali;
- (i) jista', b'deskrizzjoni jew rappreżentazzjoni dettaljata ta' l-istorja ta' xi każ, iwassal għal dijanjozi hazina li wiehed jagġmel fuq 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 korrimment, jew dwar l-azzjoni ta' prodott mediċinali fil-ġisem tal-bniedem jew partijiet minnu;
- (l) isemmi li l-prodott mediċinali ġie mogħti awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Artikolu 91

1. Kull reklamar ta' prodott mediċinali ma' persuni kwalifikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu prodotti bhal 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 bhal dan ikun jinkludi l-prezz tal-bejgħ jew prezz indikattiv tad-diversi preżen-tazzjonijiet u l-kondizzjonijiet għal hlas lura minn korpi tas-sigurtà soċjali.

2. L-Istati Membri jistgħu jiddeċiedu li r-reklamar ta' prodott mediċinali ma' persuni kkwalfikati biex jippreskrivu jew jissupplixxu prodotti bhal dawn jistgħu, minkejja l-paragrafu 1, jinkludu biss l-isem tal-prodott mediċinali, jekk ikun maħsub biss biex ifakkar.

Artikolu 92

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

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 jiffirma l-opinjoni tiegħu jew tagħha dwar il-valur terapewtiku tal-prodott mediċinali kkonċernat.

3. Kwotazzjonijiet kif ukoll tabelli u materji oħra illustrattivi mehuda 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 tahrig 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 zjara, 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 flimkien, jekk il-leġislazzjoni ta' l-Istat Membru tkun tippermetti, mad-dettalji tal-prezz u l-kondizzjonijiet għall-hlas 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 hażina 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'oggetti ma' jistgħu jingħataw, jiġu offruti jew imwiegħda lil dawn il-persuni sakemm dawn ma jkunux irħas u rilevanti għall-prattika tal-mediċina jew farmacija.

2. L-ospitalità waqt promozzjoni ta' bejgħ għandha dejjem tkun raġonevoli fil-livell tagħha u sekondarja għall-għan ewlieni tal-laqgħa u m'għandhiex tkun disponibbli hlief għal dawk fil-professjoni għas-sahha tal-bniedem.

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-sehh jew prattiki tal-kummerċ fl-Istati Membri li għandhom x'jaqsmu ma' prezżijiet, qligħ u skonti m'għandhomx ikunu affetwati mill-paragrafi 1, 2 u 3.

Artikolu 95

Id-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 94(1) m'għandhomx iżommu milli tkun mogħtija ospitalità direttament jew indirettament, f'avvenimenti b'għanijiet purament professjonali u xjentifiċi; ospitalità bħal din għandha dejjem tkun raġonevoli fil-livell tagħha u tibqa' subordinata għall-għan xjentifiku prinċipali tal-laqgħa; m'għandhiex tkun disponibbli hlief għal dawk fil-professjoni tas-sahha tal-bniedem.

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;

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

(d) kull kampjun għandu jkun identiku għall-icken preżentazzjoni fuq is-suq;

(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, għandhom f'kull każ jinkludu disposizzjonijiet legali li bihom persuni jew organizzazzjonijiet meqjusa taħt il-liġi nazzjonali li għandhom interess legittimu biex jipprojbixxu kull reklam li ma jaqbilx ma' dan it-Titolu, jistgħu jiehdu 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 jiehdu 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' hsara jew ta' intenzjoni jew ta' traskuraġni min-naha ta' min jirreklama.

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

Ghandu jkun kull Stat Membru li jiddeciedi ghalih innifsu liema minn dawn iż-żewġ għażliet fl-ewwel subparagrafu ghandu jaghmel.

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 gie ordnat b'decizjoni finali:

- li jitolbu l-pubblikazzjoni ta' dik id-decizjoni shiha jew ta' parti minnha u din f'forma li jqisu adegwata,
- li jitolbu wkoll publikazzjoni ta' stqarrija korrettiva.

5. Il-paragrafi 1 sa 4 m'għandhomx jeskludu l-kontroll volontarju tar-reklamar ta' prodotti mediċinali minn korpi li jirregolaw lillhom 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 tqeghid fis-suq għandu jistabbilixxi, fl-intrapriża tiegħu, servizz xjentifiku li jjehi hsieb l-informazzjoni dwar il-prodotti mediċinali li hu jqiegħed fis-suq.

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

- għandu jzomm disponibbli għal, jew jikkomunika lil, awtoritajiet jew korpi responsabbli għall-monitoraġġ ta' reklami ta' prodotti mediċinali, kampjun tar-rikلامي 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-htigiet 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 jehtiegu biex iwettqu r-responsabbiltajiet tagħhom,
- jiżgura li d-decizjonijiet mehuda mill-awtoritajiet jew korpi responsabbli biex jimmonitorjaw ir-reklamar ta' prodotti mediċinali jkunu immedjatament u kompletament imwettqa.

Artikolu 99

L-Istati Membri għandhom jiehdu 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.

Artikolu 100

Reklamar tal-prodotti mediċinali omeopatiċi imsemmija fl-Artikolu 13(2) u l-Artikolu 14(1) għandu jkun sugġett għad-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu bl-eċċezzjoni ta' l-Artikolu 87(1).

Madankollu, l-informazzjoni speċifikata fl-Artikolu 69(1) biss tista' tintuża fir-reklamar ta' prodotti mediċinali bħal dawn.

Barra minn hekk, kull Stat Membru jista' jipprojbixxi fit-territorju tiegħu xi reklamar tal-prodotti mediċinali omeopatiċi msemmijin fl-Artikolu 13(2) u l-Artikolu 14(1).

TITOLU IX

FARMAKOVIGILANZA

Artikolu 101

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

L-Istati Membri jistgħu jimponu htigiet speċifiċi fuq tobbja u professjonisti oħra tas-saħħa, dwar ir-rapportaġġ ta' reazzjonijiet hżiena serji jew mhux mistennija, partikolarment meta rapportaġġ bħal dan ikun kondizzjoni għall-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.

Artikolu 102

Biex jiżguraw l-adozzjoni ta' decizjonijiet regolatorji adattati dwar il-prodotti mediċinali awtorizzati fil-Komunità, wara li kkunsidraw l-informazzjoni miksuba dwar suspettati reazzjonijiet hżiena għall-prodotti mediċinali f'kondizzjonijiet ta' użu normali, l-Istati Membri għandhom jistabbilixxu sistema ta' farmakovigilanza. Din is-sistema għandha tintuża għall-ġbir ta' informazzjoni siewja fis-sorveljanza ta' prodotti mediċinali, b'referenza partikolari għal reazzjonijiet hżiena fin-nies, u biex tivvalorizza din l-informazzjoni xjentifikament.

Informazzjoni bħal din għandha tkun miġbura ma' data dwar il-konsum ta' prodotti mediċinali.

Din is-sistema għandha wkoll tiehu in konsiderazzjoni kull tagħrif disponibbli dwar użu hażin u abbuż ta' prodotti mediċinali li jista' jkollhom impatt fuq il-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji tagħhom.

Artikolu 103

Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jkollu għad-diżposizzjoni tiegħu b'mod permanenti u kontinwu persuna kkwalifikata kif xieraq risponsabbli għall-farmakovigilanza.

Dik il-persuna ikkwalifikata għandha tkun risponsabbli għal li ġej:

- (a) l-istabbiliment u l-manteniment ta' sistema li tiżgura li l-informazzjoni dwar kull suspettata reazzjoni hażina li tkun irrappurtata lill-persunal tal-kumpanija, u lil rappreżentanti mediċinali, tkun miġbura u rranġata biex tkun aċċessibbli għall-inqas f'post wiehed 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);
- (c) 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 shih 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 prodott mediċinali, inkluża informazzjoni approprijata dwar studji ta' sigurtà ta' wara awtorizzazzjoni.

Artikolu 104

1. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jzomm reġistrazzjonijiet dettaljati ta' kull suspettata reazzjoni hażina li tiġri jew fil-Komunità jew f'pajjiż terz.

2. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jkun mitlub jirreġistra u jirrapporta immedjatament is-suspettati reazzjonijiet hżiena kollha miġjuba għall-attenzjoni tiegħu minn professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li fit-territorju tiegħu ikun seħh l-incident, u fl-ebda każ aktar tard minn 15-il jum kalendarju wara l-wasla ta' l-informazzjoni.

3. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jkun mitlub li jirreġistra u jirrapporta kull suspettata reazzjoni hażina serja oħra li tissodisfa l-kriterji rrapportati skond il-gwida msemmija fl-Artikolu 106(1) u li tagħhom jista' bir-raġun ikun mistenni li jkollu tagħrif immedjatament hekk kif l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li fit-territorju tiegħu l-incident ikun seħh, u fl-ebda każ aktar tard minn 15-il jum kalendarju wara l-wasla ta' l-informazzjoni.

4. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu jiżgura li s-suspettati reazzjonijiet hżiena serji u mhux mistennija li jsehhu fit-territorju ta' pajjiż terz u miġjuba għall-attenzjoni tiegħu minn professjonista tal-kura tas-saħħa ikunu irrappurtati immedjatament skond il-gwida msemmija fl-Artikolu 106(1), biex ikunu disponibbli għall-Aġenzija u għall-awtoritajiet kompetenti fl-Istati Membri fejn il-prodott mediċinali huwa awtorizzat, u fl-ebda każ aktar tard minn 15-il jum kalendarju wara l-wasla ta' l-informazzjoni.

5. Fil-każ ta' prodott mediċinali li ġew ikkunsidrati li jaqgħu taht id-Direttiva 87/22/KEE, jew li ibbenefikaw mill-proċeduri ta' rikonossiment reċiproku previsti fl-Artikoli 17 u 18 ta' din id-Direttiva, u prodott mediċinali li għalihom kien hemm referenza għall-proċeduri previsti fl-Artikoli 32, 33 u 34 ta' din id-Direttiva, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandu barra minn hekk jiżgura li kull suspettata reazzjoni hażina li titfaċċa fil-Komunità tkun irrappurtata f'forma u f'intervalli li għandhom jiġu miftelma ma' l-Istat Membru referenzjali, jew ma' awtorità kompetenti li taġixxi ta' Stat Membru referenzjali, b'tali mod li tkun aċċessibbli għall-Istat Membru referenzjali.

6. Sakemm htigiet oħra ma ġewx stabbiliti bħala kondizzjoni għal l-għoti ta' awtorizzazzjoni, jew sussegwament kif indikati fil-gwida msemmija fl-Artikolu 106(1), reġistrazzjonijiet tar-reazzjonijiet hżiena kollha għandhom jintbagħtu lill-awtoritajiet kompetenti f'forma ta' rapport perijodiku ta' aġġornament dwar is-sigurtà, jew mill-ewwel fuq talba jew perijodikament kif ġej: darba kull sitt xhur għall-ewwel sentejn wara l-awtorizzazzjoni, darba kull sena għas-sentejn li jmiss, u ma' l-ewwel tiġdid. Minn hemm il-quddiem ir-rapport ta' aġġornament perijodiku dwar is-sigurtà għandu jkun sottomess b'intervall ta' hames snin flimkien ma' l-applikazzjoni għat-tiġdid ta' l-awtorizzazzjoni. Ir-rapporti perijodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà għandhom jinkludu valutazzjoni xjentifika tal-benefiċċji u r-riskji li jista' jkollhom il-prodotti mediċinali.

7. Wara l-għoti ta' awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq jista' jitlob emenda tal-perijodi msemmija f'dan l-Artikolu skond il-proċedura stabbilita bir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 541/95 ⁽¹⁾.

Artikolu 105

1. L-Aġenzija, f'kollaborazzjoni ma' l-Istati Membri u l-Kummissjoni għandha tistabbilixxi network ta' proċessar ta' data biex tiffaċilita l-bdil ta' informazzjoni dwar il-farmakovigilanza dwar prodott mediċinali mqegħda fis-suq tal-Komunità mahsub biex jippermetti lill-awtoritajiet kompetenti kollha li jkollhom l-informazzjoni fl-istess hin.

2. Bl-użu tan-network previst f'paragrafu 1, l-Istati Membri għandhom jiżguraw li rapporti dwar suspettati reazzjonijiet hżiena serji li graw fit-territorju tagħhom għandhom ikunu minnufih disponibbli għall-Aġenzija u għall-Istati Membri l-oħra, f'kull każ fi żmien 15-il jum min-notifikazzjoni tagħhom, l-aktar tard.

3. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li rapporti ta' suspettati reazzjonijiet hżiena serji li saru fit-territorji tagħhom għandhom ikunu minnufih disponibbli għal dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, u f'kull każ fi żmien 15-il jum min-notifikazzjoni tagħhom, l-aktar tard.

⁽¹⁾ ĠU L 55, tal-11.3.1995, p. 7. Regolament emendat bir-Regolament (KE) Nru 1146/98 (ĠU L 159, tat-3.6.1998, p. 31).

Artikolu 106

1. Biex ikun faċilitat il-bdil ta' informazzjoni dwar il-farmakovigilanza fil-Komunità, il-Kummissjoni, f'konsultazzjoni ma' l-Aġenzija, l-Istati Membri u partijiet interesati, għandha tohloq gwida dwar il-ġbir, verifikazzjoni u preżentazzjoni ta' rapporti dwar reazzjonijiet hżiena, inklużi htiġiet tekniċi għall-bdil elettroniku ta' informazzjoni dwar il-farmakovigilanza skond il-formati maqbuli internazzjonalment u għandha tippubblika referenza għal terminoloġija medika miftehma internazzjonalment.

Din il-gwida għandha tkun pubblikata fil-Volum 9 tar-Regoli dwar il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea u għandha tqis ix-xogħol imwettaq fl-armonizzazzjoni internazzjonali fil-qasam tal-farmakovigilanza.

2. Għall-interpretazzjoni tad-definizzjonijiet imsemmija fl-Artikolu 1 punti 11 sa 16 u l-prinċipji deskritti fil-qosor fit-Titolu, dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq u l-awtoritajiet kompetenti għandhom jirreferu għall-gwida msemija f'paragrafu 1.

Artikolu 107

1. Meta, bhala riżultat ta' l-evalwazzjoni ta' l-informazzjoni dwar il-farmakovigilanza, Stat Membru jidhirlu li awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq għandha tkun sospiża, irtirata jew mibdula skond il-gwida msemmija fl-Artikolu 106(1), għandu jinforma minnufih lill-Aġenzija, lill-Istati Membri l-oħra u lil dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq.

2. F'każ ta' urġenza, l-Istat Membru kkonċernat jista' jissospendi l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali, basta l-Aġenzija, il-Kummissjoni u l-Istati Membri l-oħra jkunu infurmati l-aktar tard sal-ġurnata tax-xogħol ta' wara.

Artikolu 108

Kull emenda li tista' tkun meħtieġa biex ikunu aġġornati d-disposizzjonijiet ta' l-Artikoli 101 sa 107 biex jitqies il-progress xjentifiku u tekniku għandha tkun adottata skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2).

TITOLU X

DISPOSIZZJONIJET SPEĊJALI DWAR PRODOTTI MEDIĊINALI MIKSUBA MINN DEMM U PLAŻMA UMAN*Artikolu 109*

1. Dwar l-użu ta' demm uman jew plażma umana bhala materjal ewlieni għall-manifattura ta' prodotti mediċinali, l-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri meħtieġa biex ma jhallux it-trażmissjoni ta' mard infettiv. Sa fejn dan huwa kopert mill-emendi msemmija fl-Artikolu 121(1), kif ukoll l-applikazzjoni

tal-monografi tal-Farmakopeia Ewropea dwar demm u plażma, dawn il-miżuri għandhom jinkludu dawk irrikmandati mill-Kunsill ta' l-Ewropa u l-Għaqda Dinjija tas-Saħha, partikolarment b'referenza għall-għażla u l-eżami ta' donaturi tad-demm u l-plażma.

2. L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri meħtieġa biex jiżguraw li donaturi ta' demm uman u plażma umana u ċentri ta' donazzjoni jkunu dejjem identifikabbli biċ-ċar.

3. Il-garanziji kollha ta' sigurtà msemmija f'paragrafi 1 u 2 għandhom jingħataw ukoll minn importaturi ta' demm uman u plażma umana minn pajjiżi terzi.

Artikolu 110

L-Istati Membri għandhom jiehdu 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 hlas ta' demm u plażma u għandhom jiehdu 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 hlas. Għandhom jinnotifikaw lill-Kummissjoni b'dawn il-miżuri.

TITOLU XI

SORVELJANZA U SANZJONIJET*Artikolu 111*

1. L-Awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat għandha tiżgura, permezz ta' spezzjonijiet ripetuti, li r-rekwiżiti legali dwar prodotti mediċinali ikunu mharsa.

Dawn l-ispezzjonijiet għandhom jitwettqu minn rappreżentanti ta' l-awtorità kompetenti li għandha tkun ingħatat is-setgħa li:

- (a) tispezzjona stabbilimenti tal-manifattura jew kummerċjali u kull laboratorju fdat minn dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, bix-xogħol li jwettqu verifiki skond l-Artikolu 20;
- (b) tiehu kampjuni;
- (ċ) teżamina kull dokument relatat ma' l-oġġett ta' spezzjoni, sugġett għad-disposizzjonijiet fis-seħh fl-Istati Membri fil-21 ta' Mejju 1975 u li jagħmlu restrizzjonijiet fuq dawn is-setgħat fejn jidhlu d-deskrizzjonijiet tal-metodi ta' preparazzjoni.

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

3. Wara kull spezzjoni kif imsemmi f'paragrafu 1, l-uffiċjali li jir-rappreżentaw lill-awtorità kompetenti għandhom jirrapportaw

dwar jekk il-manifattur jikkonformax mal-prinċipji u l-linji ta' gwida ta' prattika tajba tal-manifattura stabbiliti fl-Artikolu 47. Il-kontenut ta' dawn ir-rapporti għandu jkun komunikat lill-manifattur li jkun se joqgħod għall-ispezzjoni.

Artikolu 112

L-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali u, meta approprijat, 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-ghan li jkun implimentat l-Artikolu 112, l-Istati Membri jistgħu jitolbu lill-manifatturi 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 mehtieg fl-interess tas-saħħa pubblika, Stat Membru jista' jitlob lil dak li għandu awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq:

- vaċċini ħajjin,
- prodotti mediċinali immunoloġiċi wżati fl-immunizzazzjoni primarja ta' tfal jew gruppi ohra fir-riskju,
- prodotti mediċinali immunoloġiċi wżati fi programmi ta' immunizzazzjoni tas-saħħa pubblika,
- prodotti mediċinali immunoloġiċi godda jew prodotti mediċinali immunoloġiċi magħmula bl-użu ta' teknoloġiji godda jew mibdula jew godda 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 minn laboratorju ta' l-Istat jew laboratorju mghammar għal dan l-ghan qabel ma johroġ fuq is-suq hlief jekk, fil-każ ta' lott prodott fi Stat Membru iehor, 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 plazma umana biex jibgħat kampjuni minn kull lott tal-konsenja u/jew il-prodott mediċinali għal eżami minn laboratorju ta' l-Istat jew laboratorju mghammar għal dan l-ghan qabel ma johroġ għal

ċirkolazzjoni libera, sakemm l-awtoritajiet kompetenti ta' dak l-Istat Membru ma jkunux minn qabel eżaminaw il-lott in kwistjoni u ddikjaraw 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.

Artikolu 115

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

Artikolu 116

L-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri għandhom jissospendu jew jirrevokaw awtorizzazzjoni biex jitqiegħed fuq is-suq prodott mediċinali meta dak il-prodott ikun ippruvat li hu ta' hsara fil-kondizzjonijiet normali ta' l-użu, jew fejn l-effikaċja terapewtika tiegħu tkun nieqsa, jew fejn il-komposizzjoni kwalitattiva jew kwantitattiva tiegħu ma tkunx kif dikjarata. Effikaċja terapewtika hija nieqsa meta jkun stabbilit li r-riżultati terapewtiċi ma jistgħux jinkisbu bi prodott mediċinali.

Awtorizzazzjoni għandha wkoll tkun sospiza jew revokata meta d-dettalji li jiġġustifikaw l-applikazzjoni kif previst fl-Artikoli 8, 10(1) u 11 huma hżiena jew li ma gewx emendati skond l-Artikolu 23, jew meta l-kontrolli msemmija fl-Artikolu 112 ma gewx imwettqa.

Artikolu 117

1. Minkejja l-miżuri previsti fl-Artikolu 116, l-Istati Membri għandhom jiehdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li l-provvista tal-prodott mediċinali tiġi pprojbita u li l-prodott mediċinali ikun irtirat mis-suq jekk:

- (a) il-prodott mediċinali juri li hu ta' hsara fil-kondizzjonijiet normali ta' l-użu, jew
- (b) huwa nieqes minn effikaċja terapewtika, jew
- (c) il-komposizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tiegħu mhix kif iddikjarata, jew

(d) il-kontrolli fuq il-prodott mediċinali u/jew fuq l-ingredjenti u l-kontrolli fi stadju intermedjarju tal-proċess ta' manifattura ma twettqux jew jekk xi hteġa jew obbligu iehor li għandu x'jaqsam ma' l-ghoti ta' l-awtorizzazzjoni tal-manifattura ma giex sodisfatt.

2. L-awtorità kompetenti tista' tillimita l-projbizzjoni għall-forniment tal-prodott, jew l-irtirar tiegħu mis-suq, għal daww il-lottijiet li huma s-sugġett ta' tilwima.

Artikolu 118

1. L-awtorità kompetenti għandha tissospendi jew tirtira l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għal xi kategorija ta' preparazzjonijiet jew għall-preparazzjonijiet kollha fejn xi waħda mill-htigiet 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 mhumix imharsa.

Artikolu 119

Id-disposizzjonijiet ta' dan it-Titolu għandhom japplikaw għall-prodotti mediċinali omeopatiċi, sugġett għad-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 14(3).

TITOLU XII

KUMITAT PERMANENTI

Artikolu 120

Kull tibdil mehtieg biex l-Anness I ikun addattat biex iqis il-progress xjentifiku u tekniku għandu jkun adottat skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 121(2).

Artikolu 121

1. Il-Kummissjoni għandha tkun assistita minn Kumitat Permanenti dwar Prodotti Mediċinali għall-użu mill-bniedem għall-Adattament għall-Progress Tekniku tad-Direttivi dwar it-Tnehhija ta' Barrieri Tekniċi għall-Kummerċ fis-Settur tal-Prodotti Mediċinali, (hawnhekk iżjed 'il quddiem imsemmi bhala "Il-Kumitat Permanenti").

2. Meta ssir referenza għal dan il-paragrafu, l-Artikoli 5 u 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandhom ikun applikabbli, billi jingħata każ ta' l-Artikolu 8 taġħha.

Il-perjodu previst fl-Artikolu 5(6) tad-Deċiżjoni Nru 1999/468/KE għandu jkun ta' tliet xhur.

3. Il-Kumitat Permanenti għandu jadotta r-regoli ta' proċedura tiegħu.

TITOLU XIII

DISPOSIZZJONIJIET ĠENERALI

Artikolu 122

L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri xierqa kollha biex jiżguraw li l-awtoritajiet kompetenti kkonċernati jgħaddu lil xulxin dik l-informazzjoni skond kif ikun xieraq biex jiggarantixxu li l-htigiet għall-awtorizzazzjonijiet tal-manifattura jew awtorizzazzjonijiet għal tqeghid fis-suq ikunu mharsa.

Fuq talba raġunata, l-Istati Membri għandhom jikkomunikaw mill-ewwel ir-rapporti msemmija fl-Artikolu 111(3) lill-awtoritajiet kompetenti ta' Stat Membru iehor. Jekk, wara li jikkunsidra r-rapporti, l-Istat Membru li jirċievi r-rapporti jidhirlu li ma jstgħax jaċċetta l-konklużjonijiet milhuqa mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru fejn ir-rapport kien stabbilit, għandu jinforma lill-awtoritajiet kompetenti kkonċernati bir-raġunijiet tiegħu u jkun jista' jitlob aktar informazzjoni. L-Istati Membri ikkonċernati għandhom jagħmlu hilitom kollha biex jilhq ftehim. Jekk ikun hemm bżonn, fil-każ ta' differenzi serji ta' opinjoni, il-Kummissjoni għandha tiġi infurmata minn wiehed mill-Istati Membri.

Artikolu 123

1. Kull Stat Membru għandu jieħu l-miżuri xierqa kollha biex jiżgura li deċiżjonijiet li jawtorizzaw tqeghid fis-suq, li jirrifjutaw jew jirtiraw awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, li jikkancelaw deċiżjoni li tirrifjuta jew tirtira awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, li tipprobbixxi l-provvista, jew li tirtira prodott mis-suq, flimkien mar-raġunijiet li fuqhom deċiżjonijiet bhall dawn ikunu bbażati, jingiebu għall-attenzjoni ta' l-Aġenzija minnufih.

2. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jkun obligat li jinnotifika lill-Istati Membri minnufih dwar kull azzjoni li jieħu biex jissospendi t-tqeghid fis-suq ta' prodott mediċinali jew li jirtira prodott mediċinali mis-suq, flimkien mar-raġunijiet għal dik l-azzjoni jekk din ta' l-ahħar tikkonċerna l-effikaċja ta' prodott mediċinali jew il-protezzjoni tas-saħħa pubblika. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li din l-informazzjoni tingieb għall-attenzjoni ta' l-Aġenzija.

3. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-informazzjoni approprijata dwar azzjoni mehuda skond il-paragrafi 1 u 2 li tista' taffettwa l-protezzjoni tas-saħħa pubblika fpajjiżi terzi tkun minnufih miġjuba għall-attenzjoni ta' l-Għaqda Dinjija tas-Saħħa, b'kopja lill-Aġenzija.

4. Il-Kummissjoni għandha tippublika 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-Komunità, 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 imwassa lil parti konċernata, flimkien ma' informazzjoni dwar ir-rikors disponibbli għaliha taht il-liġijiet fis-seħh u l-limitu ta' żmien disponibbli għall-aċċess għal dak ir-rikors.

Awtorizzazzjonijiet għal tqegħid fis-suq, u deċiżjonijiet biex ikunu ritirati awtorizzazzjonijiet bħal dawn, għandhom ikunu pubblikati minn kull Stat Membru fil-pubblikazzjoni uffiċjali appropjata.

Artikolu 126

Awtorizzazzjoni biex jitqiegħed fis-suq prodott mediċinali m'għandhiex tkun rifjutata, sospiża jew irtirata hlief 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' tittiehed hlief għal raġunijiet imsemmija fl-Artikoli 117 u 118.

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 fidejħ l-awtorizzazzjoni tal-manifattura. Meta johorġu dawn iċ-ċertifikati l-Istati Membri għandhom iharsu 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 taqgħom, 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 jstabbilixxu iċ-ċertifikat imsemmi f'paragrafu 1, dikjarazzjoni li tispjega għaliex l-ebda awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq ma hi disponibbli.

TITOLU XIV

DISPOSIZZJONIJET 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 mhassra, bla hsara għall-obbligi ta' l-Istati Membri dwar il-limiti ta' żmien għall-implimentazzjoni stabbiliti fl-Anness II, Parti B.

Referenzi magħmula għad-Direttivi mhassra għandhom jinftiehem bħala referenzi għal din id-Direttiva u għandhom jinqraw skond it-tabella ta' korrelazzjoni fl-Anness III.

Artikolu 129

Din id-Direttiva tidhol fis-seħh fl-ghoxrin jum wara li tkun giet ippubblikata fil-*Ġurnal Uffiċjali tal-Komunitàajiet Ewropej*.

Artikolu 130

Din id-Direttiva hija indirizzata lill-Istati Membri.

Magħmul fi Brussel, fis-6 ta' Novembru 2001.

Għall-Parlament Ewropew

Għall-Kunsill

Il-President

Il-President

N. FONTAINE

D. REYNERS

ANNEX I

**STANDARDS U PROTOKOLLI ANALITIĊI, FARMAKOTOSSIKOLOĠIĊI U KLINIĊI DWAR
L-ITTESTJAR TA' PRODOTTI MEDIĊINALI**

INTRODUZZJONI

Id-dettalji u d-dokumenti li jkun hemm ma' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq skond l-Artikoli 8 u 10(1) għandhom ikunu pprezentati f'erba partijiet, skond il-htigiet stabbiliti f'dan l-Anness u l-harsien tal-gwidi pubblikati mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, Volum II: Notifika lill-applikanti għal awtorizzazzjonijiet għal tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem fl-Istati Membri tal-Komunità Ewropea.

Fil-ġbir ta' l-inkartament ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, l-applikanti għandhom iqisu l-linji ta' gwida tal-Komunità li jirregolaw il-kwalità, sigurtà u effikaċja tal-prodotti mediċinali pubblikati mill-Kummissjoni fir-Regoli li jirregolaw il-prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea, Volum III u s-supplimenti tiegħu. Linji ta' gwida dwar kwalità, sigurtà u effikaċja ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem.

L-informazzjoni kollha rilevanti għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali kkonċernat għandha tidhol fl-applikazzjoni, kemm jekk favorevoli kif ukoll jekk le għall-prodott. B'mod partikolari, id-dettalji rilevanti kollha għandhom ikunu mogħtija dwar xi test jew prova farmakotossikoloġika jew klinika mhux kompletata jew abbandunata u li għandha x'taqsam mal-prodott mediċinali. Barra minn hekk, biex tkun monitorjata l-istima ta' benefiċċji/riskji wara li awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq tkun inharġet, kull bidla ta' informazzjoni fl-inkartament, kull informazzjoni ġdida mhux fl-applikazzjoni oriġinali u r-rapporti kollha dwar farmakoviġilanza, għandhom jintbagħtu lill-awtoritajiet kompetenti.

It-taqsimiet ġenerali ta' dan l-Anness juru l-htigiet għall-kategoriji kollha ta' prodotti mediċinali; dawn huma supplimentati b'taqsimiet li fihom htigiet addizzjonali speċjali għal radjofarmaċewtiċi u għal prodotti mediċinali bijoloġiċi, bħal prodotti mediċinali immunoloġiċi miksuba minn demm jew plazma umana. Il-htigiet addizzjonali speċjal għal prodotti mediċinali bijoloġiċi huma applikabbli wkoll għal prodotti mediċinali miksuba minn proċessi msemmija f'Parti A u fl-ewwel inċiż ta' Parti B ta' l-Anness mar-Regolament (KEE) Nru 2309/93.

L-Istati Membri għandhom jiżguraw ukoll li t-testijiet kollha fuq l-annimali ikunu magħmula skond id-Direttiva tal-Kunsill 86/609/KEE ta' l-24 ta' Novembru 1986 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li għandhom x'jaqsmu mal-protezzjoni ta' l-annimali użati għal għanijiet sperimentali u xjentifiċi oħrajn ⁽¹⁾.

PARTI I

SOMMARJU TAD-DOKUMENT**A. Informazzjoni Amministrattiva**

Il-prodott mediċinali li hu s-suġġett ta' l-applikazzjoni għandu jkun identifikat bl-isem u bl-isem tas-sustanza/i attiva/i, flimkien mal-forma farmaċewtika, il-metodu ta' amministrazzjoni, il-qawwa u l-preżentazzjoni finali, inkluż l-ippakkettjar.

L-isem u l-indirizz ta' l-applikant għandhom ikunu mogħtija, flimkien ma' l-isem u l-indirizz tal-manifatturi u s-siti involuti fl-istadji diversi tal-manifattura (inklużi l-manufattur ta' l-oġġett lest u l-manufattur(i) tas-sustanza/i attiva/i), u meta rilevanti l-isem u l-indirizz ta' l-importatur.

L-applikant għandu jidentifika n-numru ta' volumi ta' dokumentazzjoni mibgħuta biex isostnu l-applikazzjoni u jindikaw liema kampjuni, jekk ikun hemm, ikunu provduti wkoll.

Mehmuż mad-data amministrattiva għandu jkun hemm kopji ta' l-awtorizzazzjoni ta' manifattura kif definit fl-Artikolu 40, flimkien ma' lista ta' pajjiżi li fihom tkun ingħatat l-awtorizzazzjoni, kopji tas-sommarji kollha tal-karatteristiċi tal-prodott skond l-Artikolu 11 kif approvat mill-Istati Membri u lista ta' pajjiżi li fihom tkun giet intbagħtet xi applikazzjoni.

B. Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

L-applikant għandu jipproponi sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, skond l-Artikolu 11.

(¹) ĠU L 358, tat-18.12.1986, p.1.

Barra minn hekk l-applikant għandu jipprovi kampjuni jew mudelli finti ta' l-imballaġġ, tikketti u fuljetti fil-pakkett tal-prodott mediċinali kkonċernat.

C. **Rapporti ta' l-esperti**

Skond l-Artikolu 12(2), rapporti ta' esperti għandhom jkunu provduti dwar id-dokumentazzjoni kimika, farmaċewtika u bijoloġika, id-dokumentazzjoni farmakotossikoloġika u d-dokumentazzjoni klinika rispettivament.

Ir-rapport ta' l-espert għandu jikkonsisti f'evalwazzjoni kritika tal-kwalità tal-prodott mediċinali u l-investigazzjonijiet magħmula fuq animalji u bnedmin u johroġ id-*data* kollha rilevanti għall-evalwazzjoni. Għandu jkun miktub b'mod li jippermetti lill-qarrej jifhem sew il-proprietajiet, kwalità, l-ispeċifikazzjonijiet proposti u l-metodi ta' kontroll, is-sigurtà, l-effikaċja, il-vantaġġi u l-iżvantaġġi tal-prodott mediċinali.

Id-data importanti kollha għandha tkun imqasra f'sommarju f'appendiċi għar-rapport ta' l-espert, kull meta possibbli u tinkludi formati ta' rapporti f'forma ta' tabelli jew grafiċi. Ir-rapport ta' l-espert u s-sommarji għandu jkun fihom referenzi preċiżi għall-informazzjoni li tkun tinsab fid-dokumentazzjoni prinċipali.

Kull rapport ta' espert għandu jkun ippreparat minn persuna adegwatament kwalifikata u ta' esperjenza. Għandu jkun iffirmit u datat mill-espert, u meħmuż mar-rapport għandu jkun hemm informazzjoni fil-qosor dwar l-isfond edukattiv, tharriġ u esperjenza professjonali ta' l-espert. Ir-relazzjoni professjonali ta' l-espert ma' l-applikant għandha tkun dikjarata.

PARTI 2

TESTJAR KIMIKU, FARMAĊEWTIKU U BIJOLOĠIKU TA' PRODOTTI MEDIĊINALI

Il-proċeduri kollha ta' l-ittestjar għandhom jikkorrispondu ma' l-istat tal-progress xjentifiku ta' dak iż-żmien u għandhom ikunu proċeduri validati; riżultati ta' l-istudji ta' validazzjoni għandhom ikunu provduti.

Il-proċeduri kollha ta' l-ittestjar għandhom ikunu deskritti f'dettall preċiż biżżejjed biex ikunu riproduċibbli f'testijiet ta' kontroll, magħmula fuq talba ta' l-awtorità kompetenti; kull apparat u taġħmir speċjali li jista' jintuża għandu jkun deskritt f'dettall adegwat, possibilment b'dijagramma miegħu. Il-formoli tar-reaġenti tal-laboratorju għandhom ikunu supplimentati, jekk ikun hemm b'żonn, bil-metodu ta' manifattura. Fil-każ ta' proċeduri dwar l-ittestjar inklużi fil-Farmakopea Ewropea jew il-farmakopea ta' Stat Membru, din id-deskrizzjoni tista' tkun sostitwita b'referenza dettaljata għall-farmakopea in kwistjoni.

A. **Dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tal-kostitwenti**

Id-dettalji u d-dokumenti li għandu jkun hemm ma' l-applikazzjonijiet għal xi awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq, skond il-punt 3 ta' l-Artikolu 8(3)(ċ), għandhom jintbagħtu skond il-htigiet li ġejjin.

1. *Dettalji kwalitattivi*

1.1. "Dettalji kwalitattivi" tal-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali għandhom ifissru d-disinjazzjoni jew id-deskrizzjoni ta':

- is-sustanza/i attiva/i,
- il-kostitwent(i) ta' l-eċċipjenti, tkun xi tkun in-natura tagħhom jew il-kwantità użata, inklużi materji koloranti, preservattivi, awżiljari, stabilizzaturi, oġġetti li jhaxxnu, emulsjonanti, sustanzi li jagħtu toghma u aromatiċi, eċċ.,
- il-kostitwenti, maħsuba biex jinbelghu jew b'xi mod iehor amministrati lill-pazjent, tal-qoxra ta' barra tal-prodotti mediċinali - kapsoli, kapsoli tal-ġelatina, kapsoli tar-rektum, eċċ.

Dawn id-dettalji għandhom ikunu supplimentati b'kull data rilevanti dwar il-kontenitur u, meta appropjat, il-metodu ta' kif jingħalaq, flimkien ma' dettalji ta' apparat għall-użu jew amministrazzjoni tal-prodott mediċinali u li se jkunu kkunsinnati mal-prodott mediċinali.

1.2. Fil-kuntest ta' kit radjofarmaċewtika, li għandu jkun radjo-ittikketjat wara li jkun provdut mill-manifattur, is-sustanza attiva hi meqjusa li tkun dik il-parti tal-formolazzjoni maħsuba biex iġġorr jew torbot ir-radjonuklide. Dettalji dwar mnejn tkun ġeja r-radjonuklide għandhom ikunu dikjarati. Barra minn hekk, kull komposti essenzjali għal radjo-ittikketjar għandhom ikunu dikjarati.

F'generatur, kemm ir-radjonuklide omm u kemm dik bint għandhom ikunu meqjusa bhala sustanzi attivi.

2. It-“terminologija normali”, li għandha tintuża biex tiddekrivi l-kostitwenti ta' prodotti mediċinali, għandha tfisser, minkejja l-applikazzjoni tad-disposizzjonijiet l-oħra t'Artikolu 8(3)(ċ):
- fejn għandhom x'jaqsmu sustanzi li jidhru fil-*Farmakopea Ewropea* jew, fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea nazzjonali ta' wiehed mill-Istati Membri, it-titolu prinċipali fil-bidu tal-monografu fil-kwistjoni, b'referenza għall-farmakopea ikkonċernata,
 - fejn għandhom x'jaqsmu sustanzi oħra, l-isem internazzjonali mhux proprjetarju rrikmandat mill-Għaqda Dinjija tas-Saħħa, li jista' jkun akkumpanjat minn isem mhux proprjetarju iehor, jew, fin-nuqqas ta' dawn, id-disinjazzjoni xjentifika eżatta; sustanzi li m'għandhomx isem internazzjonali mhux proprjetarju jew disinjazzjoni xjentifika eżatta għandhom ikunu deskritti b'dikjarazzjoni ta' kif u minn x'hiex ġew ippreparati, supplimentati, meta approprijat, b'kull dettall rilevanti iehor,
 - fejn għandu x'jaqsam materjal koloranti, disinjazzjoni bil-kodiċi “E” assenjat lilhom fid-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE tat-12 ta' Diċembru 1977 dwar l-approssimazzjoni tar-regoli ta' l-Istati Membri li jikkonċernaw materjali koloranti awtorizzati għall-użu fi prodotti mediċinali ⁽¹⁾.
3. *Partikolari kwantitattivi*
- 3.1. Biex jingħataw “*dettalji kwantitattivi*” tas-sustanzi attivi tal-prodotti mediċinali, huwa meħtieġ, skond il-forma farmaċewtika kkonċernata, li tkun speċifikata il-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.
- Unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom ikunu wżati għal sustanzi li ma jistgħux ikunu definiti kimikalment. Meta Unità Internazzjonali ta' attività bijoloġika tkun ġiet definita mill-Għaqda Dinjija tas-Saħħa, din għandha tintuża. Meta Unità Internazzjonali ma' tkunx ġiet definita, l-unitajiet ta' attività bijoloġika għandhom ikunu espressi b'mod li jipprovdu informazzjoni mhux ambigwa dwar l-attività tas-sustanzi.
- Kull meta possibbli, attività bijoloġika għal kull unità ta' massa għandha tkun indikata.
- Din l-informazzjoni għandha tkun supplimentata:
- fejn jidhru preparazzjonijiet injettabli, bil-massa jew unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva fil-kontenitur ta' unità, in konsiderazzjoni tal-volum li jista' jintuża tal-prodott, wara r-rikostituzzjoni, meta approprijat,
 - fejn jidhru prodotti mediċinali amministrati permezz ta' qtar, bil-massa jew unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva kontenuta fin-numru ta' qtar li jikkorrispondu għal 1 ml jew 1 g tal-preparazzjoni,
 - fejn jidhru ġuleppijiet, emulsjonanti, preparazzjonijiet granulari u forom farmaċewtiċi oħra li jkun amministrati fi kwantitajiet imkejla, bil-massa jew unitajiet ta' attività bijoloġika ta' kull sustanza attiva għal kull kwantità mkejla.
- 3.2. Sustanzi attivi prezenti fil-forma ta' komposti jew derivattivi għandhom ikunu deskritti kwantitattivament bil-massa totali tagħhom, u jekk ikun hemm bżonn jew ikun rilevanti, bil-massa ta' l-entità jew entitajiet attiva/i tal-molekuli.
- 3.3. Dwar prodotti mediċinali li jkun fihom sustanza attiva li tkun is-suġġett ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq f'kull Stat Membru li jkun għall-ewwel darba, id-dikjarazzjoni kwantitattiva ta' sustanza attiva li hi melh jew idrat għandha tkun sistematikament espressa f'termini tal-massa ta' l-entità jew entitajiet attivi fil-molekula. Il-prodotti mediċinali kollha sussegwament awtorizzati fl-Istati Membri għandu jkollhom il-komposizzjoni kwantitattiva tagħhom dikjarata bl-istess mod għall-istess sustanzi attivi.
- 3.4. Dwar prodotti ta' allergen, id-dettalji kwantitattivi għandhom ikunu espressi b'unitajiet ta' attività bijoloġika, barra minn prodotti ta' allergeni definiti sew li għalihom il-konċentrazzjoni tista' tkun espressa bil-massa/unità ta' volum.
- 3.5. Il-htieġa biex tesprimi l-kontenut ta' sustanzi attivi f'termini ta' massa ta' entitajiet attivi, b'hal f' punt 3.3. t'hawn fuq, ma tistgħax tapplika għal radjofarmaċewtiċi. Għal radjonukliidi, ir-radoattività għandha tkun espressa f'*becquerels* f'data speċifikata u, jekk ikun hemm bżonn, b'referenza għaž-żona ta' hin. It-tip ta' radjazzjoni għandha tkun indikata.
4. *Farmaċewtiċi ta' żvilupp*
- 4.1. Spjegazzjoni għandha tkun mogħtija fejn jidhru l-komposizzjoni, kostitwenti u kontenituri u l-funzjoni maħsuba ta' l-eċċipjenti fil-prodott lest. Din l-ispejgazzjoni għandha tkun appoġġjata b'informazzjoni xjentifika dwar farmaċewtiċi ta' iżvilupp. L-eċċess waqt il-manifattura, b'gustifikazzjoni għalih, għandu jkun iddikjarat.

(¹) ĠU L 11, ta' l-14.01.1978, p. 18. Direttiva kif l-aħhar emendata bl-Att ta' Adeżjoni ta' l-1985.

- 4.2. Dwar radjofarmaċewtiċi, dan għandu jinkludi konsiderazzjoni tal-purità kimika/ radjokimika u r-relazzjoni tiegħu mal-bijodistribuzzjoni.

B. Deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura

1. Id-deskrizzjoni tal-metodu ta' manifattura li jkun ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq skond l-Artikolu 8(3)(d), għandha tkun abbozzata b'mod li tagħti sinopsi adegwata tan-natura ta' l-operazzjonijiet użati.

Għal dan l-għan għandha tinkludi mill-inqas:

- li jissemmew l-istadji diversi tal-manifattura, biex tkun tista' issir stima dwar jekk il-proċessi wżati fil-produzzjoni tal-forma farmaċewtika setgħux ipproduċew bidla hażina fil-kostitwenti,
 - fil-każ ta' manifattura kontinwa, dettalji shah dwar prekawzjonijiet mehuda biex jiżguraw l-omoġenità tal-prodott lest,
 - il-formola attwali tal-manifattura, bid-dettalji kwantitattivi tas-sustanzi kollha wżati, il-kwantitajiet ta' eċċipjenti, madankollu, li jkunu mogħtija f'termini approssimattivi sa fejn il-forma farmaċewtika tagħmel dan meħtieġ; għandhom jissemmew kull sustanzi li jistgħu jisparixxu fil-kors tal-manifattura; kull eċċess għandu jkun indikat u ġustifikat,
 - dikjarazzjoni dwar l-istadji ta' manifattura fejn it-teħid ta' kampjuni jitwettaq għal testijiet ta' kontroll ta' waqt il-proċess, fejn data oħra fid-dokumenti li jappoġġjaw l-applikazzjoni juru li testijiet bħal dawn huma meħtieġa għall-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest,
 - studji sperimentali li jivvalidaw il-proċess ta' manifattura, fejn metodu mhux *standard* ta' manifattura huwa wżat jew fejn huwa kritiku għall-prodott,
 - dwar prodotti sterili, dettalji tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni u/jew proċeduri mhux settiċi użati.
2. Dwar kit radjofarmaċewtika, id-deskrizzjoni ta' metodu ta' manifattura għandha wkoll tinkludi dettalji dwar il-manifattura tal-kit u dettalji dwar il-proċess finali rrikmandat biex johloq il-prodott mediċinali radjoattiv.

Dwar radjonuklidi, ir-reazzjonijiet nukleari involuti għandhom ikunu diskussi.

Ċ. Kontrolli fuq materjali tal-bidu

1. Għal-għanijiet ta' din it-taqsim, "materjali tal-bidu" għandhom ifissru l-kostitwenti kollha tal-prodott mediċinali u, jekk ikun meħtieġ, tal-kontenitur tiegħu, kif imsemmi f'Taqsim A, punt 1, hawn fuq.

Fil-każ ta':

- sustanza attiva mhux deskritta fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru, jew
- sustanza attiva deskritta fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' Stat Membru meta tkun ippreparata b'metodu li jista' jhalli impurità mħux imsemmija fil-monografu farmakopeiku u li għalih il-monografu huwa inapproprijat biex adegwatament jikkontrolla l-kwalità tiegħu,

li huwa manifatturat minn persuna differenti mill-applikant, dan ta' l-aħħar jista' jirringa għall-deskrizzjoni dettaljata tal-metodu ta' manifattura, kwalità tal-kontroll waqt il-manifattura u proċess ta' validazzjoni biex ikun fornut direttament lill-awtoritajiet kompetenti mill-produttur tas-sustanza attiva. F'dan il-każ, il-manifattur għandu jagħti lill-applikant il-fatti kollha magħrufa li jistgħu ikunu meħtieġa biex dan ta' l-aħħar jieħu risponsabilità għall-prodott mediċinali. Il-manifattur għandu jikkonferma bil-miktub lill-applikant li hu għandu jiżgura konsistenza minn lott għal lott u ma jimmodifikax il-proċess ta' manifattura jew speċifikazzjonijiet mingħajr ma jinforma lill-applikant. Dokumenti u dettalji li jappoġġjaw l-applikazzjoni għal bidla bħal din għandhom jingħataw lill-awtoritajiet kompetenti.

Id-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqegħid fis-suq skond l-Artikoli 8(3)(h) u 10 (i), għandhom jinkludu r-riżultati tat-testijiet, inkluża analiżi tal-lottijiet partikolarment għal sustanzi attivi, li għandhom x'jaqsmu ma' kontroll ta' kwalità tal-kostitwenti użati. Dawn għandhom ikunu sot-tomessi skond id-disposizzjonijiet li ġejjin.

1.1. Materjali tal-bidu elenkati fil-farmakopei

Il-monografi tal-Farmakopea Ewropea għandhom ikunu applikabli għas-sustanzi kollha li jidhru fiha.

Dwar sustanzi oħra, kull Stat Membru jista' jitlob il-harsien tal-farmakopea nazzjonali tiegħu fejn għandhom x'jaqsmu prodotti magħmula fit-territorju tiegħu.

Kostitwenti li jharsu l-htigiet tal-Farmakopea Ewropea jew tal-farmakopea ta' wiehed mill-Istati Membri għandhom jitqiesu li jikkonformaw biżżejjed ma' l-Artikolu 8(3)(h). F'dan il-każ id-deskrizzjoni tal-metodi analitiċi tista' tkun sostitwita b'referenza dettaljata għall-farmakopea fil-kwestjoni.

Madankollu, fejn materjal tal-bidu fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' xi Stat Membru gie ppreparat b'metodu li jista' jhalli impuritajiet mhux kontrollati fil-monografu tal-farmakopea, dawn l-impuritajiet u l-limiti massimi tat-tolleranza tagħhom għandhom jkunu ddikjarati u test xieraq ta' proċedura għandu jkun deskritt.

Materjal koloranti għandu, fil-każijiet kollha, jissodisfa l-htigiet tad-Direttiva 78/25/KEE.

It-testijiet ta' rutina magħmula fuq kull lott ta' materjali tal-bidu għandhom ikunu kif iddikjarati fl-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq. Jekk testijiet barra minn dawk imsemmija fil-farmakopea jintużaw, għandha tingħata prova li l-materjali tal-bidu jissodisfaw il-htigiet ta' dik il-farmakopea.

F'każijiet fejn speċifikazzjoni f'monografu tal-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru tista' tkun insuffiċjenti biex tiżgura l-kwalità tas-sustanza, l-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu speċifikazzjonijiet aktar approprijati minn dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.

L-awtoritajiet kompetenti għandhom jinfurmaw lill-awtoritajiet risponsabbli għall-farmakopea in kwistjoni. Dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jagħti lill-awtoritajiet ta' dik il-farmakopea id-dettalji ta' l-allegata insuffiċjenza u l-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali applikati.

F'każijiet fejn materjal tal-bidu ma jkunx deskritt la fil-Farmakopea Ewropea u l-anqas fil-farmakopea ta' Stat Membru, konformità mal-monografu tal-farmakopea ta' pajjiż terz hija aċċettabbli; f'dawn il-każijiet, l-applikant għandu jissottometti kopja tal-monografu flimkien, fejn meħtieġ mal-validazzjoni tal-proċeduri tat-testijiet kontenuti fil-monografu u bi traduzzjoni fejn approprijat.

1.2. Materjali tal-bidu mhux f'farmakopea

Kostitwenti li mhumiex mogħtija febda farmakopea għandhom ikunu deskritti fil-forma ta' monografu taħt it-titoli li ġejjin:

- (a) l-isem tas-sustanza, li tissodisfa l-htigiet tat-Taqsima A, punt 2, għandu jkun supplimentat b'kull xorta ta' sinonimi kummerċjali jew xjentifiċi;
- (b) id-definizzjoni tas-sustanza, stabbilita f'forma simili għal dik użata fil-Farmakopea Ewropea, għandu jkun hemm magħha kull evidenza meħtieġa li tispjega, speċjalment fejn tidhol l-istruttura molekulari meta approprijat; għandu jkun hemm magħha kull deskrizzjoni approprijata tal-metodu ta' sinteżi. Meta sustanzi jistgħu jkunu deskritti biss bil-metodu ta' manifattura tagħhom, id-deskrizzjoni għandha tkun dettaljata biżżejjed biex tikkarakterizza sustanza li hi kostanti kemm fil-komposizzjoni tagħha kif ukoll fl-effetti;
- (c) metodi ta' identifikazzjoni jistgħu jkunu deskritti fil-forma ta' tekniki kompleti bħal ma huma wżati fil-produzzjoni tas-sustanza, u fil-forma ta' testijiet li għandhom isiru bħala rutina;
- (d) testijiet tal-purità għandhom ikunu deskritti f'relazzjoni mas-somma totali ta' impuritajiet mistennija, speċjalment dawk li jistgħu jkollhom effett hażin, u jekk ikun hemm bżonn, dawk li fir-rigward ta' l-għaqda ta' sustanzi li għalihom l-applikazzjoni tirreferixxi, jistgħu jaffettwaw hażin l-istabilità tal-prodott mediċinali jew iharbatlu r-riżultati analitiċi;
- (e) dwar sustanzi kumplessi li joriġinaw mill-pjanti jew mill-annimali/bnedmin, għandha ssir distinzjoni bejn il-każ fejn effetti farmakoloġiċi molteplici jeħtieġi kontroll kimiku, fiżiku jew bijoloġiku tal-komponenti prinċipali, u l-każ ta' sustanzi li jkun fihom grupp wiehed jew aktar ta' prinċipji li għandhom l-istess attività, li għalihom metodu ġenerali ta' stima jista' jkun aċċettat;
- (f) meta materjali ta' oriġini mill-annimal/umana huma wżati, miżuri biex jiżguraw helsien minn aġenti potenzjalment patoġeniċi għandhom ikunu deskritti;
- (g) dwar radjonuklidi, in-natura tar-radjonuklide, l-identità ta' l-iżotopu, impuritajiet probabbli, it-trasportatur, l-użu u l-attività speċifika għandhom ikunu mogħtija;
- (h) kull prekawzjonijiet speċjali li jistgħu jkunu meħtieġa waqt il-hażna tal-materjal tal-bidu u, jekk ikun meħtieġ, il-perjodu massimu ta' hażna qabel ma jergħa jsir l-ittestjar għandu jingħata.

1.3. Karatteristiċi fiżiko-kimiċi li jistgħu jaffettwaw il-bio-disponibilità

L-affarijiet ta' informazzjoni li għejjin dwar sustanzi attivi, elenkati jew le fil-farmakopei, għandhom ikunu provduti bhala parti mid-deskrizzjoni ġenerali tas-sustanzi attivi jekk il-bio-disponibilità tal-prodott mediċinali tkun tiddependi minnhom:

- forma kristallina u ko-effiċjenti ta' solubilità,
- qies tal-partiċella, meta approprijat wara polverizzazzjoni,
- stat ta' solvazzjoni,
- ko-effiċjenti taż-żejt/ilma tal-qasma ⁽¹⁾.

L-ewwel tliet incizi mhumiex applikabli għal sustanzi użati biss f'soluzzjoni.

2. Dwar prodotti mediċinali bijoloġiċi, bħal prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plażma uman, il-htigiet ta' dan il-paragrafu għandhom japplikaw.

Għall-għanijiet ta' dan il-paragrafu, materjali tal-bidu għandhom ifissru kull sustanza użata fil-manifattura tal-prodott mediċinali; dan jinkludi l-kostitwenti tal-prodott mediċinali, u, jekk ikun hemm bżonn, tal-kontenitur tiegħu, kif imsemmi f'paragrafu A, punt 1 hawn fuq, kif ukoll materji primi bħal mikro-organismi, tessuti ta' oriġini veġetali jew annimali, ċelluli jew likwidi (inkluż demm) ta' oriġini umana jew minn animal, u formazzjonijiet ta' ċelluli bijoteknoloġiċi. L-oriġini u l-istorja ta' materjali tal-bidu għandha tkun deskritta u dokumentata.

Id-deskrizzjoni ta' materjal tal-bidu għandha tinkludi l-istrategija tal-manifattura, proċeduri ta' purifikazzjoni/inattivazzjoni bil-validazzjoni tagħhom u l-proċeduri kollha ta' waqt il-kontroll, maħsuba biex jiżguraw il-kwalità, is-sigurtà u l-konsistenza minn lott għal lott tal-prodott lest.

- 2.1. Meta jintużaw banek taċ-ċelluli, il-karatteristiċi taċ-ċellula għandhom jidhru li baqgħu mhux mibdula fil-livell tal-passaġġ użat għall-produzzjoni u lil hinn minnu.
- 2.2. Materjali ta' żerriegħa, banek taċ-ċelluli, għadajjar ta' serum jew plażma u materjal iehor ta' oriġini bijoloġika u, kull meta possibbli, il-materji primi li huma miksuba minnhom għandhom ikunu ttestjati għal agenti aċċidentali.

Jekk il-preżenza ta' aġenti potenzjalment aċċidentali patoġeniċi hija inevitabbli, il-materjal korrispondenti għandu jintuża biss meta aktar proċessar jiżgura l-eliminazzjoni u/jew l-inattivazzjoni tagħhom, u dan għandu jkun validat.

- 2.3. Kull meta possibbli, produzzjoni vaċċinali għandha tkun bażata fuq sistema ta' lottijiet ta' żrieragħ u fuq banek stabbiliti ta' ċelluli; dwar serum, għandhom jintużaw għadajjar definiti ta' materjali tal-bidu.

Għall-vaċċini batterjali u virali, il-karatteristiċi ta' l-aġent infettiv għandhom jintwerew fuq iż-żerriegħa. Barra minn hekk, għall-vaċċini hajjin, l-istabilità tal-karatteristiċi attenwanti għandha tintwera fuq iż-żerriegħa; jek din il-prova mhix suffiċjenti, il-karatteristiċi attenwanti għandhom jintwerew wkoll fl-istadju tal-produzzjoni.

- 2.4. Dwar prodotti minn allergeni, l-ispeċifikazzjonijiet u metodi ta' kontroll għall-materji primi għandhom ikunu deskritti f'dettall kemm jista' jkun. Id-deskrizzjoni għandha tinkludi dettalji dwar il-gbir, it-ttrattament minn qabel u l-ħażna.
- 2.5. Għal prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plażma uman, l-oriġini u l-kriterji u l-proċeduri għall-gbir, trasport u ħażna tal-materji primi għandhom ikunu deskritti u dokumentati.

Għandhom jintużaw għadajjar ta' materji primi definiti.

3. Dwar radjofarmaċewtiċi, materjali tal-bidu jinkludu materjali immirati ta' irradjazzjoni.

D. Miżuri speċifiċi dwar il-prevenzjoni tat-trażmissjoni ta' enċefalopatiji sponġiformi

L-applikant għandu juri li l-prodott mediċinali huwa manifatturat skond in-Nota għall-Gwida dwar it-Tnaqqis ta' Riskju tat-Tažmissjoni ta' Aġenti ta' l-Enċefalopatija Sponġiformi ta' l-Annimali Permezz ta' Prodotti Mediċinali u l-aġġornamenti tagħha, pubblikati mill-Kummissjoni f'Volum 3 tal-pubblikazzjoni tagħha "Ir-Regoli dwar prodotti mediċinali fl-Komunità Ewropea".

⁽¹⁾ L-awtoritajiet kompetenti jistgħu jitolbu wkoll il-valuri pK u pH jekk iħossu li din l-informazzjoni hija essenzjali.

E. Testijiet ta' kontroll magħmula fi stadji intermedjarji tal-proċess tal-manifattura

1. Id-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq, skond l-Artikolu 8(3)(h) u (i) u l-Artikolu 10(1), paragrafu 1 ta' din id-Direttiva, għandhom jinkludu dettalji li għandhom x'jaqsmu mat-testijiet ta' kontroll tal-prodotti li jistgħu jsiru fi stadji intermedjarji tal-proċess tal-manifattura, bl-għan li tkun żgurata l-konsistenza tal-karatteristiċi tekniċi u l-proċess tal-produzzjoni.

Dawn it-testijiet huma essenzjali biex tkun iċċekkjata l-konformità tal-prodott mediċinali mal-formola meta, eċċezzjonalment, applikant jipproponi metodu analitiku għall-ittestjar tal-prodott lest li ma jinkludix analiżi tas-sustanzi attivi kollha (jew tal-kostitwenti ta' l-eċċipjenti kollha suġġetti għall-istess htigiet bħas-sustanzi attivi).

L-istess japplika meta l-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest tiddependi minn testijiet ta' kontroll waqt il-proċess, partikolarment jekk il-prodott mediċinali jkun essenzjalment definit mill-metodu jew mill-preparazzjoni tiegħu.

2. Dwar prodotti mediċinali bijoloġiċi, bħall-prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plazma uman, il-proċeduri u l-kriterji ta' aċċettabilità pubblika bħala rakkomandazzjonijiet tal-WHO (*Htigijiet għal Sustanzi Bijoloġiċi*) għandhom iservu bħala linji ta' gwida fil-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' Stat Membru.

Għall-vaċċini inattivati jew ditossifikati, inattivazzjoni effettiva jew ditossifikazzjoni għandhom ikunu verifikati waqt kull lott ta' produzzjoni, sakemm dan il-kontroll jiddependi minn test li għalih id-disponibilità ta' annimali suxxettibbli hija limitata. F'dan il-każ, it-test għandu jsir sakemm ikunu stabbiliti l-konsistenza tal-produzzjoni u l-korrelazzjoni ma' kontrolli approprijati ta' waqt il-proċess u minn hemm 'il quddiem ikkumpensati b'kontrolli ta' waqt il-proċess.

3. Għall-prodotti modifikati jew allergeni assorbiti, il-prodotti għandhom ikunu kwalitattivament u kwantitattivament karatterizzati fi stadju intermedjarju, kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-manifattura.

F. Testijiet ta' kontroll tal-prodott lest

1. Għall-kontroll tal-prodott lest, lott ta' prodott mediċinali jikkonsisti fl-unitajiet kollha ta' forma farmaċewtika li huma magħmula mill-istess kwantità inizjali ta' materjal u li għadew mill-istess serje ta' operazzjonijiet ta' manifattura u/jew sterilizzazzjoni jew, fil-każ ta' proċess kontinwu ta' produzzjoni, l-unitajiet kollha manufaturati f'perjodu ta' hin speċifikat.

L-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandha telenka dawk it-testijiet li jsiru ta' rutina fuq kull lott ta' prodott lest. Il-frekwenza tat-testijiet li ma jsirux ta' rutina għandha tiġi ddikjarata. Limiti ta' rilaxxament għandhom ikunu indikati.

Id-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq skond l-Artikolu 8(3)(h) u (i) u l-Artikolu 10(1) ta' din id-Direttiva, għandhom jinkludu dettalji li għandhom x'jaqsmu ma' testijiet ta' kontroll tal-prodott lest mar-rilaxx. Għandhom ikunu sottomessi skond il-htigiet li ġejjin.

Id-disposizzjonijiet tal-monografi għall-forom farmaċewtiċi, immunosera, vaċċini u preparazzjonijiet radjofarmaċewtiċi tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' dik, ta' Stati Membru, għandhom ikunu applikabbli għall-prodotti kollha hemmhekk definiti. Għat-testijiet kollha ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, bħall-prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plazma uman li mhumiex speċifikati fil-Farmakopea Ewropea jew fin-nuqqas ta' dan, fil-farmakopea ta' Stat Membru, il-proċeduri u l-kriterji ta' aċċettabilità pubblika bħala rakkomandazzjonijiet tal-WHO (*Rekwiżiti għal Sustanzi Bijoloġiċi*) għandhom iservu ta' linji ta' gwida.

Jekk proċeduri ta' testijiet u limiti barra minn dawk imsemmija fil-monografi tal-Farmakopea Ewropea, jew fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru, huma wżati, għandha tinghata xhieda li l-prodott lest ikun, jekk ittestjat skond dawk il-monografi, jilhaq ir-rekwiżiti ta' kwalità ta' dik il-farmakopea għal dik il-forma farmaċewtika ikkonċernata.

1.1. Karatteristiċi ġenerali tal-prodott lest

Xi eżamijiet tal-karatteristiċi ġenerali ta' prodott għandhom dejjem ikunu inkluzi mat-testijiet tal-prodott lest. Dawn it-testijiet għandhom, kull fejn applikabbli, jirrelataw għall-kontroll ta' mases medji u devjazzjonijiet massimi, għal testijiet mekkaniki, fiżiċi jew mikrobijoloġiċi, karatteristiċi organolettiċi, karatteristiċi fiżiċi bħal densità, pH, indici rifrattivi, eċċ. Għal kull waħda minn dawn il-karatteristiċi, *standards* u limiti ta' tolleranza għandhom ikunu speċifikati mill-applikant f'kull każ partikolari.

Il-kondizzjonijiet tat-testijiet, meta approprjat, l-apparat/tagħmir użat u l-*standards* għandhom ikunu deskritti f'dettall preċiż kull meta ma jinghatawx fil-Farmakopea Ewropea jew fil-farmakopea ta' l-Istati Membri; l-istess għandu japplika f'kazijiet fejn il-metodi stabbiliti minn farmakopei bħal dawn ma japplikawx.

Barra minn hekk, forom solidi farmaċewtiċi li għandhom jkunu amministrati oralment għandhom ikunu suġġetti għal studji *in vitro* dwar ir-rata tal-liberazzjoni u d-dissoluzzjoni tas-sustanza jew sustanzi attivi; dawn l-istudji għandhom isiru wkoll fejn l-amministrazzjoni tkun b'mezzi oħra jekk l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat jidhrilhom li dan ikun meħtieġ.

1.2. Identifikazzjoni u analiżi tas-sustanza(i) attiva(i)

Identifikazzjoni u analiżi tas-sustanza/i attiva/i għandha issir jew f'kampjun rappreżentattiv mill-lott ta' produzzjoni jew f'numru ta' unitajiet ta' dożaġġ analizzati individwalment.

Sakemm ma jkunx hemm ġustifikazzjoni xierqa, id-devjazzjoni massima aċċettabbli fil-kontenut tas-sustanza attiva tal-prodott lest m'għandhiex taqbeż il- $\pm 5\%$ fil-hin tal-manifattura.

Fuq il-bażi tat-testijiet ta' l-istabilità, il-manufattur għandu jipproponi u jiġġustifika limiti ta' tolleranza massima aċċettabbli fil-kontenut tas-sustanza attiva tal-prodott lest sa l-aħħar tat-tul ta' haġja tajba mistennija minnu.

F'ċerti każi eċċezzjonali ta' tahlitiet partikolarment komplessi, fejn analiżi tas-sustanzi attivi li huma numerużi ħafna jew preżenti f'ammonti baxxi ħafna jinneċessitaw investigazzjoni kkomplikata li diffiċli issir fuq kull lott ta' produzzjoni, l-analiżi ta' sustanza attiva wahda jew aktar tal-prodott lest tista' titneħħa, fuq il-kondizzjoni espressa li dawn l-analiżi jsiru fi stadji intermedjarji tal-proċess ta' produzzjoni. Dan ir-rilassament ma jistax ikun estiż għall-karatterizzazzjoni tas-sustanzi kkonċernati. Din it-teknika simplifikata għandha tkun supplimentata b'metodu ta' evalwazzjoni kwantitattiva, li jippermetti lill-awtorità kompetenti li jkollha l-konformità tal-prodott mediċinali bl-ispeċifikazzjonijiet tiegħu ivverifikata wara li jkun tqiegħed fis-suq.

Analiżi bijoloġiku *in vivo* jew *in vitro* għandu jkun obligatorju meta metodi fiżiko-kimiċi ma jkunux jistgħu jipprovdu informazzjoni adegwata dwar il-kwalità tal-prodott. Din l-analiżi għandha, meta possibbli, tinkludi materjal referenzjali u analiżi ta' statistika li jippermettu l-kalkolazzjoni ta' limiti fiduċjali. Meta dawn it-testijiet ma jkunux jistgħu jsiru fuq il-prodott lest, dawn jistgħu isiru fi stadju intermedjarju, kemm jista' jkun tard fil-proċess ta' manifattura.

Meta d-dettalji mogħtija f'taqsimha B juru li eċċess sinifikanti ta' sustanza attiva huwa wżat fil-manifattura tal-prodott mediċinali, id-deskrizzjoni tat-testijiet ta' kontroll fuq il-prodott lest għandhom jinkludu, meta approprjat, il-kimika u, jekk ikun hemm b'żonn, l-investigazzjoni tossiko-farmakoloġika tal-bidliet li din is-sustanza tkun għaddiet minnhom, u possibbilment il-karatterizzazzjoni u/jew l-analiżi tal-prodotti ta'degradazzjoni.

1.3. Identifikazzjoni u analiżi ta' kostitwenti eċċipjenti

Sa fejn ikun hemm b'żonn, l-eċċipjent(i) għandu/hom ikun/u suġġett/i mill-inqas għal testijiet ta' identifikazzjoni.

Il-proċedura ta' test proposta għall-identifikazzjoni ta' materjali koloranti għandha tippermetti li ssir verifika li dawn il-materjali jidhru fil-lista mehmuża mad-Direttiva 78/25/KEE.

Test ta' limitu massimu u minimu għandu jkun obligatorju fejn jidhlu aġenti preservanti u ezami tal-limitu massimu għal kull komponent ta' eċċipjent ieħor li jista' jaffettwa ħażin il-funzjonijiet organiċi; test ta' limitu massimu u minimu għandu jkun obligatorju fejn jidhol l-eċċipjent jekk jista' jaffettwa l-bio-disponibilità ta' sustanza attiva, sakemm il-bio-disponibilità ma tkunx garantita b'testijiet oħra approprijati.

1.4. Testijiet ta' sigurtà

- Barra mit-testijiet farmakotossikoġiċi sottomessi ma l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqiegħid fis-suq, dettalji tat-testijiet tas-sigurtà, bħal sterilità, endotossin batterjali, piroġenicità u tolleranza lokali fl-annimali għandha tkun inkluża fid-dettalji analitiċi kull meta dawn it-testijiet għandhom jkun magħmula bħala rutina biex tkun ivverifikata il-kwalità tal-prodott.
- Għall-kontrolli kollha ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, bħall-prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plazma uman li mhumiex speċifikati fil-Farmakopea Ewropea jew fin-nuqqas ta' din, fil-farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru, il-proċeduri u l-kriterji ta' aċċettabilità pubbliċi bħala rakkomandazzjonijiet tal-WHO (*Rekwiziti għal Sustanzi Bijoloġiċi*) għandhom iservu ta' linji ta' gwida.

3. Għal radjofarmaċewtiċi, purità radjonuklidika, purità radjokimika u attività speċifika għandhom ikunu deskritti. Għal kontenut ta' radjoattività, id-devjazzjoni minn dak dikjarat fuq it-tikketta m'għandhiex taqbeż $\pm 10\%$.

Għall-ġeneraturi, dettalji dwar l-ittestjar ta' radjonuklidi omm u bint huma meħtieġa. Għal eluwati ta' ġeneraturi, testijiet għal radjonuklidi omm u għal komponenti oħra tas-sistema tal-ġeneratur għandhom ikunu provduti.

Għal kits, l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest għandhom jinkludu testijiet dwar kif jaħdmu prodotti wara r-radjo-ittikkettjar. Kontrolli xierqa dwar il-purità radjokimika u radjonuklidika tal-kompost radjo-ittikkettjar għandhom ikunu inkluzi. Kull materjal essenżjali għar-radjo-ittikkettjar għandu jkun indikat u analizzat.

G. Testijiet ta' stabbiltà

1. Id-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suk skond l-Artikolu 8(3)(g) u (h) għandhom ikunu sottomessi skond ir-rekwiżiti li ġejjin.

Deskrizzjoni għandha tkun mogħtija ta' l-investigazzjonijiet li bihom it-tul tajjeb tal-hajja, il-kondizzjonijiet irrikmandati għall-hażna u l-ispeċifikazzjonijiet fl-aħhar tal-hajja tajba proposti mill-applikant ikunu ġew determinati.

Meta prodott lest jista' jwassal għal holqien ta' prodotti ta' degradazzjoni, l-applikant għandu jiddikjara lil dawn u jindika l-metodi ta' karatterizzazzjoni u proċeduri ta' testijiet.

Il-konkluzjonijiet għandu jkun fihom ir-risultati ta l-analiżi, li jiġġustifikaw it-tul ta' hajja fil-hażna propost taht il-kondizzjonijiet rakkmandati ta' hażna u l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest wara t-tmiem tal-hajja tajba fil-hażna tal-prodott lest taht dawn il-kondizzjonijiet ta' hażna rakkmandati.

Il-livell massimu aċċettabbli ta' prodotti ta' degradazzjoni fit-tmiem tal-hajja tajba fil-hażna għandu jkun indikat.

Studju ta' l-interazzjoni bejn il-prodott u l-kontenitur għandu jkun sottomess kull fejn ir-riskju ta' din l-interazzjoni huwa meqjus bħala possibbli, speċjalment fejn preparazzjonijiet injettabbli jew aerosols għal użu intern huma kkonċernati.

2. Meta għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi, bħall-prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plazma umana, testijiet ta' l-istabbiltà ma jstgħux jitwettqu fuq il-prodotti lesti, huwa aċċettabbli li jitwettqu testijiet li jindikaw l-istabbiltà fi stadju intermedjarju tal-produzzjoni kemm jista' jkun tard fil-proċess tal-manifattura. Barra minn hekk, għandu jkun hemm evalwazzjoni ta' l-istabbiltà tal-prodott lest bl-użu ta' testijiet oħra sekondarji.
3. Għal radjofarmaċewtiċi, informazzjoni dwar l-istabbiltà għandha tingħata għall-ġeneraturi radjonuklidi, kits radjonuklidi u prodotti radjo-ittikkettjati. L-istabbiltà waqt l-użu ta' radjofarmaċewtiċi f'kunjetti ta' diversi dożi għandha tkun dokumentata.

PARTI 3

TESTIJET TOSSIKOĠIĊI U FARMAKOĠIĊI

I. Introduzzjoni

1. Id-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suk skond l-Artikolu 8(3)(i) u 10(1) għandhom ikunu sottomessi skond ir-rekwiżiti li ġejjin.

Stati Membri għandhom jiżguraw li testijiet tas-sigurtà għandhom jitwettqu f'konformità mad-disposizzjonijiet tal-prattika tajba ta' laboratorju stabbiliti fid-Direttivi tal-Kunsill 87/18/KEE ⁽¹⁾ u 88/320KEE ⁽²⁾

It-testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi għandhom juru:

- (a) it-tossicità potenzjali tal-prodott u kull effett perikoluż jew mhux mixtieq li jista' jirriżulta taht il-kondizzjonijiet proposti ta' l-użu fil-bnedmin; dawn għandhom ikunu evalwati f'relazzjoni mal-kondizzjoni patoloġika kkonċernata;

⁽¹⁾ ĠU L 15, tas-17.01.1987, p. 29.

⁽²⁾ ĠU L 145, tal-11.06.1988, p. 35. Id-Direttiva kif l-aħhar emendata bid-Direttiva 90/18/KEE (ĠU L 11, tat-13.01.1990, p. 37).

- (b) il-proprjetajiet farmakoloġiċi tal-prodott, f'relazzjoni kemm kwalitattiva u kemm kwantitattiva għall-użu propost fil-bnedmin. Ir-riżultati kollha għandhom jkunu li tista' toqgħod fuqhom u li jistgħu ikunu ġeneralment applikabbli. Kull meta jkun approprijat, proċeduri matematiċi u statistiċi għandhom jintużaw fid-disinjazzjoni ta' metodi sperimentali u fl-evalwazzjoni tar-riżultati.

Barra minn hekk, huwa meħtieġ għall-kliniċisti li jingħataw informazzjoni dwar il-potenzjal terapewtiku tal-prodott.

2. Meta prodott mediċinali huwa maħsub għal użu topiku, l-assorbiment sistematiku għandu ikun investigat, u għandha tingħata attenzjoni xierqa lill-użu possibbli tal-prodott fuq gilda maqsuma u assorbiment minn go wċuħ rilevanti oħra. F'każ biss li jkun ippruvat li assorbiment sistemiku taht dawn il-kondizzjonijiet huwa neglijabbli li jistgħu ikunu eliminati it-testijiet b'dożaġġ ripetut ta' tossiċità sistemika, it-testijiet ta' tossiċità tal-fetu u l-istudji dwar funzjoni riproduttiva.

Jekk, madankollu, jirriżulta xi assorbiment sistemiku waqt sperimentazzjoni terapewtika, testijiet ta' tossiċità għandhom isiru fuq l-annimali, inkluż fejn ikun hemm bżonn, test tat-tossiċità tal-fetu.

Fil-każijiet kollha, testijiet ta' tolleranza lokali wara applikazzjoni ripetuta għandhom jitwettqu b'kura partikolari u jkunu jinkludu eżamijiet istoloġiċi; il-possibilità ta' sensibilizzazzjoni għandha tkun investigata u kull potenzjal karċinoġeniku jkun investigat fil-każijiet imsemmija f'Taqsimha II E ta' din il-Parti.

3. Għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi bħall-prodotti mediċinali immunoloġiċi u prodotti mediċinali miksuba minn demm jew plazma uman, ir-rekwiżiti ta' din il-Parti jista' jkun hemm il-bżonn li jiġu adattati għall-prodotti individwali; għalhekk il-programm imwettaq ta' l-ittestjar għandu jkun ġustifikat mill-applikant.

Meta jkun qed jiġi stabbilit il-programm ta' ittestjar, dawn li ġejjin għandhom jittiehdu in konsiderazzjoni:

- it-testijiet kollha li jinhtieġu amministrazzjoni ripetuta tal-prodott għandhom ikunu disinjati biex jiehdu in konsiderazzjoni l-induzzjoni possibbli ta', u interferenza minn, anti-korpi;
- eżami tal-funzjoni riproduttiva, tat-tossiċità ta' l-embriju/fetu u perinatali, ta' potenzjal mutageniku u ta' potenzjal karċinoġeniku għandu jkun meqjus. Meta komponenti barra mis-sustanza(i) attiva(i) huma inkriminati, validazzjoni tat-tnehhija tagħhom tista' tissostitwixxi l-istudju.

4. Għal radjofarmaċewtiċi, għandu ikun apprezzat li tossiċità tista' tkun assoċjata ma' doża ta' radjazzjoni. F'dijanjozi, din hija konsegwenza ta' l-użu ta' radjofarmaċewtiċi; fit-terapija, hija l-proprjetà mixtieqa. L-evalwazzjoni tas-sigurtà u l-effikaċja ta' radjofarmaċewtiċi għandha, għalhekk, tindirizza r-rekwiżiti għal prodotti mediċinali u aspetti ta' dożimetrija ta' radjazzjoni. Il-kxiif ta' organi/tessuti għal radjazzjoni għandu jkun dokumentat. Estimi ta' doži ta' radjazzjoni assorbita għandhom ikunu kkalkolati skond sistema speċifika internazzjonalment magħrufa b'rotta partikolari ta' amministrazzjoni.
5. It-tossikoloġija u l-farmakokinetika ta' eċċipjent użat għall-ewwel darba fil-qasam farmaċewtiku għandha tkun investigata.
6. Meta jkun hemm possibiltà ta' degradazzjoni sinifikanti waqt hażna tal-prodott mediċinali, it-tossikoloġija tal-prodotti ta' degradazzjoni għandha tkun ikkunsidrata.

II. L-EŻEKUZZJONI TA' TESTIJET

A. Tossiċità

1. Tossiċità ta' doża waħdanija

Test akut huwa studju kwalitattiv u kwantitattiv tar-reazzjonijiet tossiċi li jistgħu jirriżultaw minn amministrazzjoni waħdanija tas-sustanza attiva jew sustanzi kontenuti fil-prodott mediċinali, fil-proporzjonijiet u l-istat fiżiko-kimiku li fih huma preżenti fil-prodott attwali.

It-test tat-tossiċità akut għandu jitwettaq f'zewġ jew aktar speċi mammali ta' tip magħruf sakemm xi speċi waħdanija ma tkunx tista' tiġi ġustifikata. Mill-inqas zewġ rotot differenti ta' amministrazzjoni għandhom normalment ikunu wżati, waħda tkun identika jew simili għal dik proposta għall-użu fil-bnedmin u l-oħra tiżgura esposizzjoni sistemika għas-sustanza.

Dan l-istudju għandu jkopri s-sinjali osservati, inklużi reazzjonijiet lokali. Il-perjodu li ma' tulu l-annimali tat-test huma osservati għandu jkun iffissat mill-investigatur bħala li hu adegwat biex jikxef hsara lit-tessut jew organu jew il-fejtan, normalment għal perjodu ta' 14-il ġurnata iżda mhux anqas minn 7 ġranet, iżda min-ghajr ma jesponi lill-annimali għal tbatija fit-tul. Annimali li jmutu waqt il-perjodu ta' osservazzjoni għandhom

ikunu suġġetti għal awtopsja kif għandhom ukoll l-annimali kollha li jgħixu sat-tmien ta' perjodu ta' osservazzjoni. Testijiet istopatoloġiċi għandhom jitqiesu fuq kull organu li juri tibdiliet makroskopici fl-awtopsja. L-akbar ammont ta' informazzjoni għandu jkun miksub mill-annimali wżati fl-istudju.

It-testijiet ta' tossiċità ta' doża wahdanija għandhom ikunu magħmula b'mod li sinjali ta' tossiċità akuta jinkixfu u l-mod tal-mewt jitqies sa fejn ikun possibbli. Fi speċi addattati, evalwazzjoni kwantitattiva tad-doża letali approssimattiva u l-informazzjoni dwar ir-relazzjoni ta' l-effett tad-doża għandhom jinkisbu, iżda livell għoli ta' preċiżjoni mhux meħtieġ.

Dawn l-istudji jistgħu jaġhtu f'it indikazzjoni ta' l-effetti probabbli ta' doża eċċessiva akuta fil-bniedem u jistgħu jkun ugli għad-disinn ta' studji dwar tossiċità li jinhtieġu dożaġġ ripetut fuq l-ispeċi ta' annimal addattat.

Fil-każ ta' sustanzi attivi magħqudin flimkien, l-istudju għandu jsir b'mod li jkun iċċekjat jekk hemmx zieda jew le ta' tossiċità jew jekk jirriżultawx effetti tossiċi godda.

2. Dożaġġi ripetuti ta' tossiċità (tossiċità sub-akuta jew kronika)

Testijiet ta' tossiċità b'doži ripetuti huma maħsuba biex jikxfu kull xorta ta' bidliet fiżjoloġiċi u/jew anatomo-patoloġiċi indotti b'amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza attiva jew għaqda tas-sustanzi attivi taht eżami, u biex jiddeterminaw kif dawn il-bidliet huma relatati mad-dożaġġ.

Ġeneralment, huwa mixtieġ li jitwettqu żewġ testijiet: wiehed fi żmien qasir, li jdum minn ġimghatejn sa erbgha, u l-iehor fuq medda twila ta' żmien. Iż-żmien ta' dan ta' l-aħhar għandu jiddependi mill-kondizzjonijiet ta' l-użu kliniku. L-għan tiegħu huwa li jiddetermina b'esperiment il-limitu ta' dożaġġ mhux tossiku tal-prodott u normalment idum minn tlieta sa sitt xhur.

Fejn għandhom x'jaqsmu prodotti mediċinali li għandhom ikunu amministrati darba biss lill-bnedmin, test wiehed li jdum minn ġimghatejn sa erbgha għandu jsir.

Jekk madankollu, wara li jiġi kkunsidrat it-tul propost ta' żmien ta' użu fil-bnedmin, l-investigatur jara li hu xieraq li jsiru esperimenti li jdumu aktar jew anqas minn dak indikat hawn fuq, għandu jaġhti raġunijiet adegwati għaliex għamel hekk.

Għandhom ukoll jingħataw raġunijiet għad-dożaġġi magħzula.

Testijiet ta' tossiċità minn dożaġġi ripetuti għandhom jitwettqu fuq żewġ speċi ta' mammali li waħda minnhom ma għandhiex tkun annimal li jgerrrem. L-għażla tar-rotta/rotot ta' amministrazzjoni wżata/i għandha tiddependi mill-użu terapewtiku maħsub u l-possibiltajiet ta' assorbiment sistemiku. Il-metodu u l-frekwenza ta' dożaġġ għandhom ikunu dikjarati b'mod ċar.

Id-doża massima għandha tkun magħzula biex tiżvela effetti hżiena. Id-doži aktar baxxi għandhom imbagħad jippermettu t-tolleranza ta' l-annimal għall-prodott biex tkun determinata.

Kull fejn possibbli, u dejjem f'esperimenti fuq annimali li jgerrmu, id-disinn ta' l-esperiment u l-proċeduri ta' kontroll għandhom ikunu addattati għall-iskali tal-problema li tkun qed tiġi studjata u għandhom jippermettu li jkun determinati limiti fiduċjarji.

L-evalwazzjoni ta' l-effetti tossiċi għandha tkun bażata fuq osservazzjoni ta' testijiet tal-mod ta' kif jaġixxi, ta' kif jikber, ta' ematoloġija u bijokimika, speċjalment dawk li għandhom x'jaqsmu mal-mekkanizmu eskretali, kif ukoll fuq rapporti ta' awtopsja u informazzjoni istoloġika li jkun hemm magħhom. L-għażla u l-limiti ta' kull grupp ta' testijiet għandha tiddependi fuq l-ispeċi ta' annimal użat u l-istat ta' taġhrif xjentifiku f'dak il-hin.

Fil-każ ta' taġhrif għid ta' sustanzi magħrufa li ġew investigati skond id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva, it-testijiet kroniċi fuq medda ta' żmien jistgħu, barra meta t-testijiet ta' tossiċità akuta u sub-akuta ikunu wrew effetti ta' potenzjament jew ta' tossiċi godda, jistgħu jkun adegwatament modifikati mill-investigatur li għandu jissottometti r-raġunijiet tiegħu għal modifikazzjoni bħal din.

B. Eżami tal-funzjoni riproduttiva

Jekk ir-riżultati ta' testijiet ohra juru xi haġa li tindika effetti hżiena fuq dixxendenti jew hsara lill-funzjonijiet riproduttivi maskili jew femminili, dan għandu jkun investigat b'testijiet adattati.

C. Tossicità embrio/fetali u perinatali

Din l-investigazzjoni tikkonsisti f'wirja ta' l-effetti tossiċi u speċjalment l-effetti tetratoġeniċi osservati fil-hruġ tal-konċepiment meta l-prodott mediċinali taht investigazzjoni ikun ġie amministrat lill-mara waqt it-tqala.

Għalkemm sal-preżent dawn it-testijiet kellhom biss valur ta' tbsir limitat dwar l-applikazzjoni tar-riżultati għal bnedmin, dawn huma maħsuba li jipprovdu informazzjoni importanti fejn ir-riżultati juru effetti bħal assorbimenti mill-ġdid u anomaliji oħra.

It-tnehhija ta' dawn it-testijiet, jew għax il-prodott mediċinali mhux normalment użat minn nisa li kapaci jkollhom it-tfal jew għal raġunijiet oħra, għandha tkun adegwatament ġustifikata.

Studji dwar tossicità embrio/fetali għandhom normalment ikunu magħmula fuq żewġ speċi mammali, li waħda minnhom m'għandhiex tkun xi annimal li jgerrem. Studji dwar żmien it-tqala jew ta' wara t-twelid għandhom isiru għall-anqas fuq speċi waħda. Meta l-metaboliżmu ta' prodott mediċinali fi speċi partikolari huwa magħruf li hu simili għal tal-bniedem, huwa mixtieq li din l-ispeċi tkun inkluża. Ukoll, huwa mixtieq li waħda mill-ispeċi tkun l-istess bħal dik fl-istudji ta' tossicità f'doži ripetuti.

Id-dettalji tat-test (numru ta' annimali, ammonti amministrati, il-hin ta' l-amministrazzjoni u kriterji għall-evalwazzjoni tar-riżultati) għandhom jiddependu mill-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-hin tat-tfigh ta' l-applikazzjoni u l-livell ta' sinifikanza statistika li r-riżultati għandhom jiksibu.

D. Potenzjal mutaġeniku

L-għan ta' l-istudju dwar il-potenzjal mutaġeniku huwa li juri l-bidliet li sustanza tista' tikkawża fil-materjal ġenetiku ta' individwi jew ċelluli u li għandhom l-effett li jagħmlu lis-suċċessuri permanentament u ereditarjament differenti mill-predeċessuri tagħhom. Dan l-istudju huwa obbligatorju għal kull sustanza ġdida.

In-numru u t-tip ta' testijiet u l-kriterji għall-evalwazzjoni tagħhom għandhom jiddependu mill-istat tat-tagħrif xjentifiku fil-mument meta tkun mitfugħa l-applikazzjoni.

E. Potenzjal karċinoġeniku

Testijiet biex jikxfu effetti karċinoġeniċi għandhom ikunu normalment mistennija li:

- (a) rigward sustanzi li għandhom analogija kimika viċina b'komposti karċinoġeniċi jew ko-karċinoġeniċi magħrufa;
- (b) rigward sustanzi li wasslu għall-bidliet suspettużi waqt it-testijiet tossikoloġiċi fuq medda twila;
- (c) rigward sustanzi li holqu riżultati suspettużi fit-testijiet mutaġeniċi-potenzjali jew f'testijiet oħra karċinoġeniċi fuq medda qasira.

Testijiet bħal dawn jistgħu jkunu mitluba wkoll dwar sustanzi li għandhom ikunu inklużi fi prodotti mediċinali li x'aktarx ikunu amministrati regolament fuq perjodu twil fil-hajja ta' pazjent.

L-istat ta' tagħrif xjentifiku fil-hin meta l-applikazzjoni tkun mitfugħa għandu jittiehed in konsiderazzjoni meta jkunu qed jiġu determinati d-dettalji tat-testijiet.

F. Farmakodinamika

Din l-intestatura tkopri l-varjazzjonijiet kawżati minn prodotti mediċinali fil-funzjonijiet ta' sistemi fiżjoloġiċi, kemm jekk dawn il-funzjonijiet huma normali u kemm jekk modifikati b'esperiment.

Dan l-istudju għandu jsegwi żewġ linji distinti ta' kif thares lejnhom.

L-ewwelnett, l-azzjonijiet li fuqhom l-applikazzjoni rikkmandata ta' Prattika terapewtika hi bażata għandhom ikunu deskritti adegwatament. Ir-riżultati għandhom ikunu espressi f'termini kwantitattivi bl-użu (e.ż., kurvi ta' doża-effett, kurvi ta' hin-effett, eċċ.) u kull fejn possibli, mqabbla ma' fatti magħrufa dwar sustanza li l-attività tagħha tkun magħrufa sew. Meta qed tkun iddikjarata qawwa terapewtika aktar għolja għal xi sustanza, id-differenza għandha tkun ippruvata u murija li hi statistikament sinifikanti.

It-tieni, l-investigatur għandu jipprovdi karatterizzazzjoni ġenerali farmakoloġika tas-sustanza, b'referenza speċjali għal reazzjonijiet hżiena. B'mod ġenerali, il-funzjonijiet prinċipali tas-sistemi fiżjoloġiċi għandhom ikunu investigati. Il-fond ta' din l-investigazzjoni għandu jiżdied kif id-doži li jistgħu jipproduċu reazzjonijiet hżiena jersqu lejn dawkl li jipproduċu l-effett primarju li għaliha s-sustanza qed tiġi proposta.

It-tekniki sperimentali, sakemm ma jkunux proċeduri *standard*, għandhom ikunu deskritti ftali dettall li jippermetti li jkunu riprodotti, u l-investigatur għandu jstabbilixxi l-validità tagħhom. Ir-riżultati ta' l-esperimenti għandhom jtinizzlu ċar u, meta relevanti għat-test, is-sinifikat statistiku tagħhom għandu jkun ikkwotat.

Sakemm ma jingħatawx raġunijiet validi għall-kuntrarju, kull modifikazzjoni kwantitattiva tar-reazzjonijiet li jirriżultaw minn amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza għandha tkun investigata.

Testijiet fuq taġġid ta' sustanzi attivi jistgħu jkunu inkoraġġiti jew minn premessi farmakoloġiċi jew b'indikazzjonijiet ta' effett terapewtiku.

Fl-ewwel każ, l-istudji farmakodinamiċi għandhom juru dawk l-interazzjonijiet li jistgħu jagħmlu t-taġġid fih innifsu ta' valur fl-użu terapewtiku.

Fit-tieni każ, fejn tkun imfittxxija ġustifikazzjoni xjentifika permezz ta' sperimentazzjoni klinika għat-taġġid, l-investigazzjoni għandha tiddetermina jekk l-effetti mistennija mit-taġġid jistgħux jidhru fl-animalli, u l-importanza ta' kull reazzjonijiet kollaterali għandha għall-anqas tiġi ċċekkjata.

Jekk xi taġġida tkun tinkludi sustanza ġdida attiva, din ta' l-aħhar għandha tkun ġiet studjata fil-fond minn qabel.

G. Farmakokinetika

Farmakokinetika tfisser l-istudju tad-destin tas-sustanza attiva fl-organizmu, u tkopri l-istudju dwar l-assorbiment, distribuzzjoni, bijotrasformazzjoni u t-tnehhija tas-sustanza mill-ġisem.

L-istudju ta' dawn il-fażijiet differenti jista' jsir kemm permezz ta' metodi fiżiċi, kimiċi jew bijoloġiċi, u kemm b'osservazzjoni ta' l-attività attwali farmakodinamika tas-sustanza innifisha.

Informazzjoni dwar distribuzzjoni u eliminazzjoni (i.e. bijotrasformazzjoni u tnehhija mill-ġisem) għandha tkun meħtieġa fil-każijiet kollha meta taġġir ta' fatti bħal dan ikun indispensabbli biex ikun determinat id-dożaġġ għall-bnedmin, u għar-rigward ta' sustanzi kimoterapewtiċi (antibijotiċi, eċċ.) u sustanzi li l-użu tagħhom jiddependi mill-effetti mhux farmakodinamiċi tagħhom (e.ż. aġenti dijanjostiċi numerużi, eċċ.).

Investigazzjoni farmakokinetika ta' sustanzi farmakoloġikament attivi hija meħtieġa.

Fil-każ ta' taġġid ġdid ta' sustanzi magħrufa li ġew investigati skond id-disposizzjonijiet ta' din id-Direttiva, studji farmakokinetiċi jistgħu ma jkunux meħtieġa, jekk it-testijiet ta' tossiċità u l-esperimenti terapewtiċi jġġustifikaw din it-tnehhija.

H. Tolleranza lokali

L-ghan ta' studji dwar tolleranza lokali hu li jaċċerta jekk prodotti mediċinali (kemm sustanzi attivi u kemm eċċipjenti) humiex tollerati f'siti fil-ġisem li jistgħu jiġu f'kuntatt mal-prodott mediċinali b'riżultat ta' l-amministrazzjoni tiegħu f'użu kliniku. L-istrategija ta' testjar għandha tkun hekk li kull effetti mekkanici ta' l-amministrazzjoni jew azzjonijiet purament fiżiko-kimiċi tal-prodott jistgħu jkunu distinti minn dawk tossiċoloġiċi jew farmakodinamiċi.

I. Użu mediċinali stabbilit sew

Għall-ghan li juri, skond l-Artikolu 10(1)(a)(ii), li l-komponent(i) ta' prodott mediċinali għandu/hom użu stabbilit sew, b'livell aċċettabbli ta' sigurtà, ir-regoli speċifiċi li ġejjin għandhom japplikaw:

- (a) Fatturi li għandhom jittiehdu in konsiderazzjoni sabiex ikun stabbilit "użu mediċinali stabbilit sew" ta' komponenti ta' prodotti mediċinali huma l-hin li ma' tulu sustanza tkun intużat, l-aspetti kwantitattivi ta' l-użu tas-sustanza, il-grad ta' interess xjentifiku fl-użu tas-sustanza (rifless fil-letteratura xjentifika ppubblikata) u l-koerenza ta' stimuli xjentifiċi. Għalhekk perjodi differenti ta' hin jistgħu jkunu meħtieġa biex ikun stabbilit "użu stabbilit tajjeb" ta' sustanzi differenti. F'kull każ, madankollu, il-perjodu ta' żmien meħtieġ biex ikun stabbilit "użu mediċinali stabbilit sew" ta' komponent ta' prodott mediċinali m'għandux ikun anqas minn għaxar snin mill-ewwel użu sistematiku u dokumentat ta' dik is-sustanza bħala prodott mediċinali fil-Komunità.

- (b) Id-dokumentazzjoni mibghuta mill-applikant għandha tkopri l-aspetti kollha ta' l-istima ta' sigurtà u għandha tinkludi jew tirreferixxi għall-qari mill-ġdid tal-letteratura relevanti, waqt li tiehu in konsiderazzjoni studji ta' qabel u wara t-tqeghid fis-suq u letteratura xjentifika ippubblikata dwar esperjenza fil-forma ta' studji epidemjoloġiċi u b'mod partikolari ta' studji komparattivi epidemjoloġiċi. Id-dokumentazzjoni kollha, kemm favorevoli u mhix, għandha tkun komunikata.
- (c) Għandha tinghata attenzjoni partikolari għal xi informazzjoni li tkun nieqsa u ġustifikazzjoni għandha tinghata li tispjega għaliex dimostrarazzjoni ta' livell aċċettabbli ta' sigurtà tista' tkun imsahha għalkemm ċerti studji huma neqsin minn dan.
- (d) Ir-rapport ta' l-espert għandu jispjega r-relevanza ta' kull tagħrif ta' fatti mibghut li jikkoncerna prodott differenti mill-prodott maħsub għal tqeghid fis-suq. Għandu jkun gudiċat jekk il-prodott studjat jistgħax ikun ikkunsidrat bħala simili għall-prodott li għandu jkun mogħti awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq minkejja d-differenzi eżistenti.
- (e) Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ma prodotti oħra li jkun fihom l-istess komponenti hi ta' importanza partikolari u l-applikanti għandhom jagħmlu enfasi speċjali fuq din il-kwistjoni.

PARTI 4

DOKUMENTAZZJONI KLINIKA

Il-dettalji u d-dokumenti li jkunu ma' applikazzjonijiet għal awtorizzazzjonijiet għal tqeghid fis-suq skond l-Artikoli 8(3)(i) u 10(1) ta' din id-Direttiva għandhom jintbagħtu skond id-disposizzjonijiet li ġejjin.

Prova klinika hija kull studju sistematiku ta' prodotti mediċinali fil-bnedmin kemm pazjenti jew mhux pazjenti voluntiera biex ikunu skoperti jew verifikati l-effetti ta' u/jew kull reazzjoni hażina għall-prodotti investigattivi, u/jew jistudjaw l-assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu u tnehhija tagħhom biex tiġi aċċertata l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodotti.

Evalwazzjoni ta' l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandha tkun bażata fuq provi kliniċi inklużi provi kliniċi farmakoloġiċi maħsuba biex jiddeterminaw l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott taht kondizzjonijiet normali ta' użu, b'konsiderazzjoni għall-indikazzjonijiet terapewtiċi għall-użu fil-bnedmin. Il-vantaġġi terapewtiċi għandhom jkunu akbar mir-riskji potenzjali.

A. Htiġijiet ġenerali

Id-dettalji kliniċi li għandhom jingħataw skond l-Artikoli 8(3)(i) u 10(1) għandhom jippermettu li tkun iffurmata opinjoni bażata sew u xjentifikament valida dwar jekk il-prodott mediċinali jissodisfax il-kriterji li jirregolaw l-għoti ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq. Konsegwentement, htiġeja essenzjali hi li r-riżultati tal-provi kliniċi kollha għandhom ikunu kkomunikati, kemm dawk favorevoli kif ukoll dawk li mhumiex.

Provi kliniċi għandhom dejjem ikunu preċeduti minn testijiet farmakoloġiċi u tossikoloġiċi, magħmula fuq annimali skond ir-rekwiżiti ta' Parti 3 ta' dan l-Anness. L-investigatur għandu jiffamiljarizza ruhu mal-konkluzjonijiet magħmula mill-istudji farmakoloġiċi u tossikoloġiċi u għalhekk l-applikant għandu jgħaddilu għall-inqas il-*brochure* ta' l-investigatur, li tikkonsisti fl-informazzjoni relevanti kollha magħrufa ta' qabel il-bidu ta' prova klinika inklużi fatti kimiċi, farmaċewtiċi u bijoloġiċi magħrufa, fatti tossikoloġiċi u farmakodinamiki magħrufa fl-annimali u r-riżultati ta' provi kliniċi ta' aktar qabel, b'data adegwata biex tkun ġustifikata n-natura, l-iskala u t-tul ta' żmien tal-prova proposta; ir-rapporti sħaħ farmakoloġiċi u tossikoloġiċi għandhom jingħataw meta mitluba. Għall-materjali ta' oriġini umana jew mill-annimal, il-mezzi kollha disponibbli għandhom jintużaw biex ikun żgurat li ma jkun hemm ebda periklu mit-trażmissjoni ta' aġenti infettivi qabel il-bidu tal-prova.

B. Twettieq tal-provi

1. Prattika klinika tajba

- 1.1. Il-fażijiet kollha ta' investigazzjoni klinika, inklużi studji dwar il-bio-disponibilità u l-bio-ekwivalenza, għandhom ikunu maħsuba, implimentati u rapportati skond il-prattika ta' klinika tajba.
- 1.2. Il-provi kliniċi kollha għandhom jitwettqu skond il-prinċipji ta' etika stabbiliti fir-revizjoni kurrenti tad-Dikjarazzjoni ta' Helsinki. Fil-prinċipju, l-approvazzjoni informata liberament mogħtija ta' kull suġġett ta' prova għandha tkun miksuba u dokumentata.

Il-protokoll tal-prova (inkluż disinn statistiku), l-applikazzjoni teknika u dokumentazzjoni għandhom jintbagħtu mill-isponsor u/jew l-investigatur għal opinjoni lill-kumitat rilevanti ta' l-etika. Il-provi m'għandhomx jibdeu qabel l-opinjoni ta' dan il-Kumitat tkun twasslet bil-miktub.

- 1.3. Proċeduri bil-miktub, sistematiki u stabbiliti minn qabel għall-organizzazzjoni, tmexxija, ġbir ta' data, dokumentazzjoni u verifikazzjoni ta' provi kliniċi għandhom jintalbu.
- 1.4. Fil-każ ta' radjofarmaċewtiċi, provi kliniċi għandhom jitwettqu taht ir-responsabilità ta' tabib mediku awtorizzat li juża radjonukliidi għal għanijiet mediċi.

2. Arkivjar

Dak li għandu l-awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq għandu jagħmel arranġamenti għall-arkivjar tad-dokumentazzjoni.

- (a) L-investigatur għandu jirraġa biex jinżammu l-kodiċijiet ta' identifikazzjoni tal-pazjent għal mill-anqas 15-il sena wara t-tmiem jew il-waqfien tal-prova.
- (b) Inkartamenti tal-pazjenti u għejun oħra ta' informazzjoni għandhom jinżammu sal-perjodu massimu ta' żmien permess mill-isptar, istituzzjoni jew Prattika privata.
- (ċ) L-isponsor jew sid iehor tad-data għandu jzomm id-dokumentazzjoni l-oħra kollha li għandha x'taqsam mal-prova sakemm il-prodott huwa awtorizzat. Dawn il-proċeduri għandhom jinkludu:
 - il-protokoll inkluż ir-raġuni fundamentali, l-oġġettivi u d-disinn statistiku u metodoloġija tal-prova, b'kondizzjonijiet li tahtom tkun magħmula u maniġġjata, u d-dettalji tal-prodott investigattiv, il-prodott mediċinali referenzjali u/jew il-placebo użat,
 - proċeduri standard ta' operazzjoni,
 - l-opinjoni miktuba kollha dwar il-protokoll u l-proċeduri,
 - il-*brochure* ta' l-investigatur,
 - formoli dwar rapporti tal-każijiet fuq kull suġġett ta' prova,
 - rapport finali,
 - ċertifikat(i) ta' awditur, jekk disponibbli.
- (d) Ir-rapport finali għandu jinżamm mill-isponsor jew sid sussegwenti, għall-hames snin wara li l-prodott mediċinali ma jkunx aktar awtorizzat.

Kull bidla ta' sidien tad-*data* għandha tkun dokumentata.

Id-data u dokumenti kollha għandhom ikunu disponibbli jekk mitluba mill-awtoritajiet rilevanti.

Ċ. Preżentazzjoni ta' riżultati

1. Id-dettalji ta' kull prova klinika għandu jkun fihom informazzjoni biżżejjed li tippermetti jsir ġudizzju oġġettiv tajjeb:
 - il-protokoll, inklużi r-raġuni fundamentali, l-oġġettivi u d-disinn statistiku u l-metodoloġija tal-prova, bil-kondizzjonijiet li tahtom tkun magħmula u maniġġjata, u d-dettalji tal-prodott investigattiv mediċinali użat,
 - ċertifikat(i) ta' awditur, jekk disponibbli,
 - il-lista ta' investigatur(i), u kull investigatur għandu jagħti ismu, l-indirizz, karigi, kwalifici u responsabilitajiet kliniċi, jgħid fejn saret il-prova u jgħor l-informazzjoni dwar kull pazjent individwali, inklużi rapporti ta' każi fuq kull suġġett ta' prova,
 - rapport finali iffirmit mill-investigatur u għal provi bil-kooperazzjoni ta' ħafna ċentri, mil-investigaturi kollha jew l-investigatur (prinċipali) li jikkoordina.
2. Id-dettalji ta' provi kliniċi msemmija hawn fuq għandhom jintbagħtu lill-awtoritajiet kompetenti. Madankollu, bi ftehim ma' l-awtoritajiet kompetenti, l-applikant jista' jneħhi parti minn din l-informazzjoni. Dokumentazzjoni shiha għandha tinghata minnufih meta tintalab.

3. L-osservazzjonijiet kliniċi għandhom jingabru f'sommarju għal kull prova u jindikaw:
 - (a) in-numru u s-sess tal-pazjenti trattati;
 - (b) l-għażla u distribuzzjoni bl-età tal-gruppi ta' pazjenti li jkunu qed jiġu investigati u t-testijiet komparattivi;
 - (c) in-numru ta' pazjenti rtirati prematurament mill-provi u r-raġunijiet għal dak l-irtirar;
 - (d) fejn saru provi kontrollati taht il-kondizzjonijiet t'hawn fuq, jekk il-grupp ta' kontroll:
 - irċevewx l-ebda trattament;
 - irċevewx placebo;
 - irċeveww prodott mediċinali awtorizzat ieħor ta'effett magħruf;
 - irċevewx trattament barra mit-terapija bl-użu ta' prodotti mediċinali;
 - (e) il-frekwenza tar-reazzjonijiet hżiena osservati;
 - (f) dettalji dwar pazjenti li jistgħu jkunu friskju akbar, e.ż. l-anzjani, tfal, nisa waqt tqala jew menstruwazzjoni, jew li l-kondizzjoni fiżjoloġika jew patoloġika tagħhom tehtieg konsiderazzjoni speċjali;
 - (g) parametri jew kriterji ta'evalwazzjoni ta'effikaċja u r-riżultati f'termini ta' dawn il-parametri;
 - (h) evalwazzjoni statistika tar-riżultati meta dan ikun indikat mid-disinn tal-provi u l-fatturi varjabbli involuti.
4. L-investigatur għandu, fil-konklużjonijiet tiegħu dwar l-evidenza sperimentali, jesprimi opinjoni dwar is-sigurtà tal-prodott taht kondizzjonijiet ta' użu normali, it-tolleranza tiegħu, l-effikaċja tiegħu u kull informazzjoni utli rigward indikazzjonijiet u kontra-indikazzjonijiet, dożaġġ jew it-tul medju tat-trattament kif ukoll kull prekawzzjoni speċjali li għandha tittiehed waqt it-trattament u s-sintomi ta' tehid ta' doża eċċessiva. Fir-rapport tiegħu dwar riżultati ta' studju bil-kooperazzjoni ta' diversi ċentri, l-investigatur prinċipali għandu, fil-konklużjonijiet tiegħu, jesprimi opinjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali investigattiv f'isem iċ-ċentri kollha.
5. Barra minn hekk, l-investigatur għandu dejjem jindika l-osservazzjonijiet tiegħu dwar:
 - (a) xi sinjali ta' tidrija, vizzju jew diffikultà meta jnehhi pazjenti minn fuq il-prodott mediċinali;
 - (b) xi interazzjonijiet li ġew osservati ma' prodotti mediċinali oħra amministrati fl-istess hin;
 - (c) il-kriterji li jiddeterminaw l-esklużjoni ta' ċerti pazjenti mill-provi;
 - (d) xi mwiet li ġraw waqt il-prova jew ma' tul ix-xogħol ta' wara.
6. Dettalji dwar tagħqid ġdid ta' sustanzi mediċinali għandhom jkunu identici għal daww meħtieġa għal prodotti mediċinali godda u għandhom jissostanzjaw is-sigurtà u l-effikaċja tat-tagħqid.
7. It-tnehhija totali jew parzjali ta' data għandha tkun spjegata. Jekk ikun hemm riżultati mhux mistennija waqt il-provi, aktar testijiet pre-kliniċi tossikoloġiċi u farmakoloġiċi għandhom isiru u jkunu riveduti.

Jekk il-prodott mediċinali jkun maħsub għal amministrazzjoni fit-tul, għandhom jingħataw dettalji dwar kull modifikazzjoni ta' l-azzjoni farmakoloġika wara amministrazzjoni ripetuta, kif ukoll l-istabbiliment ta' dożaġġ fuq medda twila ta' żmien.

D. Farmakoloġija klinika

1. *Dinamika farmakoloġika*

L-azzjoni farmakodinamika korrelata ma' l-effikaċja għandha tkun murija u tinkludi:

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

L-azzjoni farmakodinamika mhux relatata ma' l-effikaċja għandha tkun deskritta.

Il-wiri ta' l-effetti farmakodinamiċi fil-bnedmin m'għandux fih innifsu jkun biżżejjed biex jiġġustifika l-konkluzjonijiet dwar kull effett partikolari potenzjalment terapewtiku.

2. *Farmakokinetika*

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi li ġejjin għandhom ikunu deskritti:

- assorbiment (rata u kejl),
- distribuzzjoni,
- metabolizmu,
- eskrezzjoni.

Karatteristiċi klinikament sinifikanti inkluża l-implikazzjoni ta' l-informazzjoni kinetika għad-dożaġġ regolat għal pazjenti friskju, u d-differenzi bejn il-bniedem u speċi ta' annimali użati fl-istudji pre-kliniċi, għandhom ikunu deskritti.

3. *Interazzjonijiet*

Jekk il-prodott mediċinali għandu normalment ikun amministrat flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, għandhom jingħataw dettalji ta' testijiet ta' l-amministrazzjoni kongunta magħmula biex juru xi modifikazzjoni possibbli ta' l-azzjoni farmakoloġika.

Jekk interazzjonijiet farmakodinamiċi/farmakokinetiċi jeżistu bejn is-sustanza u prodotti mediċinali oħra jew sustanzi bħall-alkohol, kaffeina, tabakk jew nikotina, li x'aktarx jittiehdu flimkien, jew jekk interazzjonijiet bħal dawn aktarx jistgħu jiġru, dawn għandhom ikunu deskritti u diskussi; partikolarment mill'aspett ta' rilevanza klinika u r-relazzjoni għad-dikjarazzjoni dwar l-interazzjonijiet fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ipprezentat skond l-Artikolu 11 punt 5.6.

E. **Bio-disponibilità/bioekwivalenza**

L-istima ta' bio-disponibilità għandha tkun magħmula fil-kazijiet kollha fejn tkun meħtieġa, e.ż. meta d-doża terapewtika tkun qrib id-doża tossika jew fejn it-testijiet ta' qabel urew anomaliji li jistgħu jkunu relatati mal-proprjetajiet farmakodinamiċi, bħal assorbiment varjabbli.

Barra minn hekk, stima tal-bio-disponibilità għandha ssir meta meħtieġa biex turi l-bio-ekwivalenza għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Artikolu 10(1)(a).

F. **Effikaċja klinika u sigurtà**

1. B'mod ġenerali, provi kliniċi għandhom isiru bhala "provi kliniċi kontrollati" u jekk possibbli, magħzula b'ebda ordni; kull disinn iehor għandu jkun ġustifikat. It-trattament tal-gruppi ta' kontroll ivarja minn każ għal każ u jiddependi wkoll minn konsiderazzjonijiet ta' etika; għalhekk jista', f'ċerti sitwazzjonijiet, ikun aktar pertinenti li tkun imqabbla l-effikaċja ta' prodott mediċinali ġdid ma' dik ta' prodott mediċinali stabbilit b' valur terapewtiku ippruvat milli ma' l-effett ta' placebo.

Sa fejn possibbli, u partikolarment fi provi meta l-effett tal-prodott ma jstax ikun oġġettivament imkejjel, għandhom jittiehdu passi biex ikun evitat xaqlib, inklużi metodi ta' saltwarità u ta' għama.

2. Il-protokoll tal-prova għandu jinkludi deskrizzjoni shiha tal-metodi ta' statistika li għandhom jintużaw, in-numru u r-raġunijiet għall-inklużjoni ta' pazjenti (inklużi kalkoli tal-qawwa tal-prova), il-livell ta' sinifikanza li għandu jintuża u deskrizzjoni ta' l-unità ta' statistika. Miżuri meħuda biex ikun evitat xaqlib, partikolarment metodi ta' għażla bla ordni, għandhom ikunu dokumentati. Inklużjoni ta' numru kbir ta' suġġetti fi prova ma għandhiex tkun meqjusa bhala sostitut adegwat għal prova kontrollata kif suppost.
3. Dikjarazzjonijiet kliniċi dwar l-effikaċja jew is-sigurtà ta' prodott mediċinali taht kondizzjonijiet ta' użu normali li mhumiex xjentifikament sostanzjati ma jistgħux ikunu aċċettati bhala evidenza valida.

4. Il-valur ta' data dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' prodott mediċinali taht kondizzjonijiet ta' użu normali għandu jissahhah ferm jekk data bħal dawn jiġu minn diversi investigaturi kompetenti li hadmu indipendentement.
5. Għal vaċċini u serum, l-istatus immunoloġiku u l-età tal-popolazzjoni tal-prova u l-epidemjoloġija lokali huma ta' importanza kritika u għandhom ikunu monitorjati waqt il-prova u deskritti kompletament.

Għall-vaċċini hajjin attenwati, provi kliniċi għandhom ikunu hekk iddisinjati biex jiżvelaw trażmissjoni potenzjali ta' l-aġent immunizzanti minn suġġetti vaċċinati għal oħrajn mhux vaċċinati. Jekk trażmissjoni tkun possibbli, l-istabilità ġenotipika u fenotipika ta' l-aġent immunizzanti għandha tkun studjata.

Għall-vaċċini u prodotti minn allergeni, studji ta' wara għandhom jinkludu testijiet immunoloġiċi approprijati, u fejn japplika, stimi ta' antikorpi.

6. Il-pertinenza tal-provi differenti għall-istima ta' sigurtà u validità ta' metodi ta' evalwazzjoni għandha tkun diskussa f'rapport ta' esperti.
7. L-avvenimenti hżiena kollha inklużi valuri tal-laboratorju mhux normali għandhom ikunu ppreżentati individwalment u diskussi, u speċjalment:
 - fit-termini ta' l-esperjenza hażina kollha kemm hi, u
 - bħala funzjoni tan-natura, serjetà u kawżalità ta' l-effetti.
8. Stima kritika tas-sigurtà relattiva, li tiehu in konsiderazzjoni reazzjonijiet hżiena, għandha issir f'relazzjoni ma:
 - il-marda li għandha tiġi trattata,
 - metodi terapewtiċi oħra,
 - karatteristiċi partikolari f'sub-gruppi ta' pazjenti,
 - data preklinikali dwar tossikoloġija u farmakoloġija.
9. Rakkomandazzjonijiet għandhom isiru dwar il-kondizzjonijiet ta' użu, bil-ħsieb li tkun imnaqssa l-inċidenza ta' reazzjonijiet hżiena.

G. Dokumentazzjoni għal applikazzjonijiet f'ċirkostanzi eċċezzjonali

Meta, fir-rigward ta' indikazzjonijiet terapewtiċi partikolari, l-applikant jista' juri li mhuwiex kapaċi jipprovdi informazzjoni shiħa dwar l-effikaċja u s-sigurtà taht kondizzjonijiet ta' użu normali, minħabba:

- (a) l-indikazzjonijiet li għalihom hu maħsub il-prodott in kwistjoni wiehed jiltaqa' magħhom daqshekk rarament li l-applikant ma jistax bir-raġuni jkun mistenni li jipprovdi evidenza shiħa;
- (b) fl-istat preżenti ta' tagħrif xjentifiku, informazzjoni shiħa ma tistgħax tkun provduta, jew
- ikun kuntrarju għal prinċipji ġeneralment aċċettati ta'etika medika li tingabar din l-informazzjoni,

awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq tista' tingħata bil-kondizzjonijiet li ġejjin:

- (a) l-applikant ilesti programm identifikat ta' studji f'perjodu ta' żmien speċifikat mill-awtorità kompetenti, li r-riżultati tiegħu għandhom jiffurmaw il-bażi ta' stima mill-ġdid tal-profil ta' benefiċċju/riskju,
- (b) il-prodott mediċinali in kwistjoni jista' jingħata biss fuq riċetta medika u jista' f'ċerti każi ikun amministrat biss taht sorveljanza medika stretta, possibilmment fi sptar u għal radjofarmaċewtika, minn persuna awtorizzata,
- (ċ) il-fuljett fil-pakkett u kull informazzjoni medika oħra għandhom jiġbdu l-attenzjoni tat-tabib għall-fatt li, id-dettalji disponibbli li jikkonċernaw il-prodott mediċinali in kwistjoni għandhom sal-mument inadegwati f'ċerti aspetti speċifikati.

H. Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

1. Jekk il-prodott mediċinali jkun diġà awtorizzat f'pajjiżi oħra, informazzjoni għandha tingħata fejn jidhlu reazzjonijiet ħżiena ta' droga tal-prodott mediċinali kkonċernat u prodotti mediċinali li jkun fihom l-istess sustanza(i) attiva(i), f'relazzjoni mar-rati ta' użu jekk ikun possibbli. Informazzjoni minn studji dinjija rilevanti għas-sigurtà tal-prodott mediċinali għandha tkunu inkluża.

Għal dan l-ghan, reazzjoni ħżina għad-droga hija reazzjoni li tagħmel ħsara u mhux mistennija u li tigrri f'dozi normalment użati fil-bniedem għall-profilassi, id-dijanjozi jew it-terapija tal-marda jew għall-modifikazzjoni ta' funzjoni fiżjoloġika.

2. Fil-każ ta' vaċċini diġà awtorizzati f'pajjiżi oħra, informazzjoni dwar il-monitoraġġ ta' suġġetti vaċċinati biex tkun evalwata l-prevalenza tal-marda in kwistjoni paragonata ma' suġġetti mhux vaċċinati għandha tintbghat, meta disponibbli.
3. Għal prodotti minn allergeni, ir-reazzjoni waqt perijodi ta' esposizzjoni itwal għandhom ikunu identifikati.

I. Użu mediċinali stabbilit sew

Għall-ghan biex jipprova li, skond l-Artikolu 10(1)(a)(ii), il-komponent(i) ta' prodott mediċinali għandhom użu stabbilit sew, b'effikaċja magħrufa, ir-regoli speċifiċi li ġejjin għandhom japplikaw:

- (a) Fatturi li għandhom jittiehdu in konsiderazzjoni biex ikun stabbilit "użu mediċinali stabbilit sew" ta' komponenti ta' prodotti mediċinali huma ż-żmien li ma' tulu sustanza tkun intużat, aspetti kwantitattivi ta' l-użu tas-sustanza, il-grad ta' interess xjentifiku fl-użu tas-sustanza (rifless fil-letteratura xjentifika ippubblikata) u l-koerenza ta' stimi xjentifiċi. Għalhekk perijodi differenti ta' żmien jistgħu jkunu mehtieġa biex ikun stabbilit "użu stabbilit tajjeb" ta' sustanzi differenti. F'kull każ, madankollu, il-perjodu ta' żmien mehtieġ biex ikun stabbilit "użu mediċinali stabbilit sew" ta' komponent ta' prodott mediċinali m'għandux ikun anqas minn għaxar snin mill-ewwel użu sistematiku u dokumentat ta' dik is-sustanza bhala prodott mediċinali fil-Komunità.
- (b) Id-dokumentazzjoni mibghuta mill-applikant għandha tkopri l-aspetti kollha dwar l-istima ta' l-effikaċja u għandha tinkludi jew tirreferixxi għal revizjoni tal-letteratura rilevanti, waqt li tiehu in konsiderazzjoni studji ta' qabel u wara t-tqeghid fis-suq u letteratura xjentifika ippubblikata li tikkonċerna esperjenza fil-forma ta' studji epidemjoloġiċi u b'mod partikolari ta' studji komparattivi epidemjoloġiċi. Id-dokumentazzjoni kollha, kemm dik favorevoli u kemm dik li mhix, għandha tkun ikkomunikata.
- (c) Għandha tingħata attenzjoni partikolari għal kull informazzjoni li tkun nieqsa u għandha tingħata ġustifikazzjoni għalix dimostrazzjoni ta' effikaċja tista' tkun sostanzjata għalkemm ċerti studji huma nieqsa.
- (d) Ir-rapport ta' l-espert għandu jispjega r-relevanza ta' kull data mibghuta dwar prodott differenti mill-prodott maħsub għal tqeghid fis-suq. Għandu jkun iġġudikat jekk il-prodott studjat jistgħax ikun ikkunsidrat bhala simili għall-prodott li jkun ser jingħata awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq minkejja d-differenzi li jkun hemm.
- (e) L-esperjenza ta' wara tqeghid fis-suq ta' prodotti oħra li jkun fihom l-istess komponenti hi ta' importanza partikolari u l-applikanti għandhom jagħmlu enfasi speċjali fuq din il-kwistjoni.

ANNEX II

PARTI A

Direttivi mhassra, 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)

PARTI B

Limiti ta' żmien sa meta għandha ssir transpozizzjoni fil-liġi nazzjonali (riferita f'Artikolu 128)

Direttiva	Limitu ta' żmien għat-transpozizzjoni
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 1987 ta' Jannar 1992 ⁽¹⁾
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-transpozizzjoni applikabbli għall-Greċja, Spanja u l-Portugall

⁽²⁾ Hlief Taqsima A, punt 3.3, f' Parti II tal-Anness

⁽³⁾ Limitu taż-żmien għat-transpozizzjoni applikabbli għal Taqsima A, punt 3.3, f' Parti II tal-Anness

⁽⁴⁾ Hlief għal Artikolu 1(6)

⁽⁵⁾ Limitu taż-żmien għat-transpozizzjoni applikabbli għal-Artikolu 1(7)

ANNEX 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-1 inciz										
Art 3 (3) u (4)	Art 2 (3) it-2 u 3 inciz										
Art 3 (5)					Art 1(1)						
Art 3 (6)						Art 1 (2)					
Art 4 (1)					Art 1(3)						
Art 4 (2)						Art 1(3)					

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 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		
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)	

