

## REGOLAMENT (KE) Nru 1394/2007 TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL

tat-13 ta' Novembru 2007

## dwar prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata u li jemenda d-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) Nru 726/2004

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

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

Wara li kkunsidraw it-Trattat li jstabbilixxi l-Komunità Ewropea, u partikolarment l-Artikolu 95 tiegħu,

Wara li kkunsidraw il-proposta mill-Kummissjoni,

Wara li kkunsidraw l-Opinjoni tal-Kumitat Ekonomiku u Soċjali Ewropew <sup>(1)</sup>,

Wara li kkonsultaw il-Kumitat tar-Regġuni,

Filwaqt li jaġixxu skond il-proċedura stabbilita fl-Artikolu 251 tat-Trattat <sup>(2)</sup>,

Billi:

- (1) Progress xjentifiku ġdid fil-bijoteknoloġija ċellulari u molekulari wassal għall-iżvilupp ta' terapiji avvanzati, bħat-terapija tal-ġeni, terapija somatika taċ-ċellulari, u inġinerija tat-tessut. Dan il-qasam ġdid ta' bijomedicina joffri opportunitajiet ġodda għat-trattament ta' mard u disfunzjonijiet tal-ġisem tal-bniedem.
- (2) Safejn il-prodotti ta' terapija avvanzata jiġu ppreżentati bħala li għandhom propjetajiet ta' trattament jew prevenzjoni ta' mard fil-bnedmin, jew li huma jistgħu jintużaw fi jew jiġu amministrati lill-bnedmin bil-għan li jirrestawraw, jikkoreġu jew jimmodifikaw funzjonijiet fiżjoloġiċi billi prinċipalment jeżerċitaw azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika, huma meqjusa prodotti mediċinali bijoloġiċi fit-tifsir ta' l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem <sup>(3)</sup>, li għandu jinqara flimkien mad-definizzjoni ta' prodotti mediċinali fl-Artikolu 1(2) tagħha. B'hekk, l-għan essenzjali ta' kull regola dwar il-produzzjoni, id-distribuzzjoni u l-użu tagħhom irid ikun is-salvagwardja tas-saħha pubblika.
- (3) Għall-fini taċ-ċarezza, prodotti terapewtiċi kumplessi jirrikjedu definizzjonijiet legali preċiżi. Prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni u prodotti mediċinali ta' terapija somatika

huma definiti fl-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE, imma definizzjoni legali ta' prodotti li jirriżultaw minn inġinerija tat-tessut għad trid tiġi stabbilita. Meta prodotti huma bbażati fuq ċellulari jew tessuti vijabbli, l-azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika għandha titqies bħala l-mod ta' azzjoni ewlieni. Għandu jkun iċċarat ukoll li prodotti li ma jissodisfawx id-definizzjoni ta' prodott mediċinali, bħal prodott magħmula esklussivament minn materjal mhux vijabbli li jaġixxu primarjament b'mezzi fiżiċi, ma jistgħux skond id-definizzjoni jkunu prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.

- (4) Skond id-Direttiva 2001/83/KE u d-Direttivi dwar il-Mezzi Mediċi, il-baži li fuqha jkun deċiż liema hija s-sistema regolatorja applikabbli għal prodott mediċinali kkombinati u għal mezzi mediċi huwa l-mod ta' azzjoni prinċipali tal-prodott ikkombinat. Madankollu, il-kumplessità ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinati li fihom ċellulari jew tessuti vijabbli tirrikjedi approċċ speċifiku. Għal dawn il-prodotti, ikun xi jkun l-irwol tal-mezz mediku, l-azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika ta' dawn iċ-ċellulari jew tessuti għandha titqies bħala l-mod ta' azzjoni prinċipali tal-prodott ikkombinat. Prodotti kkombinati bħal dawn għandhom ikunu dejjem irregolati skond dan ir-Regolament.
- (5) Minhabba n-novità, il-kumplessità u l-ispeċifità teknika tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, hemm bżonn ta' regoli mfassla apposta u armonizzati biex jiżguraw il-moviment liberu ta' dawn il-prodotti fil-Komunità, u t-thaddim effettiv tas-suq intern fis-settur tal-bijoteknoloġija.
- (6) Dan ir-Regolament huwa *lex specialis*, li jintroduċi dispożizzjonijiet addizzjonali għal daww stipulati fid-Direttiva 2001/83/KE. Il-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-Regolament għandu jkun biex jirregola l-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li huma maħsuba għat-tqeghid fis-suq fl-Istati Membri u jew huma ppreparati b'mod industrijali jew immanifatturati b'metodu li jinvolti proċess industrijali, skond il-kamp ta' applikazzjoni ġenerali tal-leġiżlazzjoni farmaċewtika Komunitarja stipulat fit-Titolu II tad-Direttiva 2001/83/KE. Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li huma ppreparati fuq baži mhux regolari skond standards ta' kwalità speċifiċi, u użati fl-istess Stat Membru fi sptar taht ir-responsabbiltà professjonali esklussiva ta' tabib, sabiex ikunu konformi ma' preskrizzjoni medika għal prodott magħmul apposta għal pazjent individwali, għandhom ikunu esklużi mill-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-Regolament filwaqt li fl-istess hin ikun żgurat li ma titnaqqasx l-importanza ta' regoli Komunitarji rilevanti marbuta mal-kwalità u mas-sigurtà.

<sup>(1)</sup> ĠU C 309, 16.12.2006, p. 15.

<sup>(2)</sup> Opinjoni tal-Parlament Ewropew tal-25 ta' April 2007 (għadha mhi-jjex ippubblikata fil-Ġurnal Uffiċjali) u Deċiżjoni tal-Kunsill tat-30 ta' Ottubru 2007.

<sup>(3)</sup> ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67. Id-Direttiva kif emendata l-ahhar bir-Regolament (KE) Nru 1901/2006 (ĠU L 378, 27.12.2006, p. 1).

- (7) Ir-regolazzjoni ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata fil-livell Komunitarju m'għandhiex tinterferixxi mad-deċiżjonijiet mehuda mill-Istati Membri dwar jekk jippermettux l-użu speċifiku ta' ċelluli umani, bħal m'huma ċelluli stem embrijoniċi, jew ċelluli ta' annimali. M'għandhiex lanqas taffettwa l-applikazzjoni ta' legiżlazzjoni nazzjonali li tipprojbixxi jew tirrestringi l-bejgħ, il-provvista jew l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom, jikkonsistu jew għejjin minn dawn iċ-ċelluli.
- (8) Dan ir-Regolament jirrispetta d-drittijiet fundamentali tal-bniedem u josserva l-prinċipji riflessi fil-Karta tad-Drittijiet Fundamentali ta' l-Unjoni Ewropea u jikkunsidra wkoll il-Konvenzjoni tal-Kunsill ta' l-Ewropa dwar il-Protezzjoni tad-Drittijiet tal-Bniedem u d-Dinjità tal-Persuna Umana fir-Rigward ta' l-Applikazzjoni tal-Bijoloġija u l-Mediċina: il-Konvenzjoni dwar id-Drittijiet tal-Bniedem u l-Bijomedicina.
- (9) Il-prodotti mediċinali l-oħra kollha tal-bijoteknoloġija moderna preżentement irregolati fil-livell tal-Komunità huma diġà sugġetti għall-proċedura ta' awtorizzazzjoni ċentralizzata, li tinvolvi evalwazzjoni xjentifika unika tal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott, li ssir fl-oġġ standard possibbli mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini kif stabbilita mir-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-31 ta' Marzu 2004 li jistabbilixxi proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-superviżjoni ta' prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem u dak veterinarju <sup>(1)</sup> (minn hawn "il quddiem imsejha "l-Aġenzija"). Din il-proċedura għandha tkun obbligatorja wkoll għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata biex tingheleb l-iskarsezza ta' għarfien espert fil-Komunità, ikun żgurat l-oġġ standard ta' evalwazzjoni xjentifika ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-Komunità, tkun ippreservata l-fiduċja tal-pazjenti u l-professjonijiet mediċi fl-evalwazzjoni, u tiffacilita l-aċċess għas-suq Komunitarju għal dawn it-teknoloġiji innovattivi.
- (10) L-evalwazzjoni ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata spiss tehtieg għarfien espert speċifiku hafna, li jmur lil hinn mill-qasam farmaċewtiku tradizzjonali u jkopri oqsma li jmissu ma' setturi oħra bħall-bijoteknoloġija u l-mezzi mediċi. Għal din ir-raġuni, huwa xieraq li jinholoq, fi hdan l-Aġenzija, Kumitat għat-Terapiji Avvanzati, li għandu jkun responsabbli għat-thejjija ta' abbozz ta' opinjoni dwar il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja ta' kull prodott mediċinali ta' terapija avvanzata għall-approvazzjoni finali mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem ta' l-Aġenzija. Barra minn hekk, il-Kumitat għandu jkun ikkonsultat dwar l-evalwazzjoni ta' kull prodott mediċinali li jehtieg għarfien espert li jaqa' fl-ambitu tal-kompetenza tiegħu.
- (11) Il-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati għandu jiġbor l-aqwa għarfien espert disponibbli dwar il-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata fil-Komunità. Il-kompożizzjoni tal-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati għandha tiżgura l-kopertura xierqa ta' oqsma xjentifiċi rilevanti għat-terapiji avvanzati, inklużi t-terapija tal-ġeni, terapija taċ-ċelluli, inginerija tat-tessut, mezzi mediċi, farmakovigilanza u etika. Assoċjazzjonijiet tal-pazjenti u professjonisti mediċi b'esperjenza xjentifika fi prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandhom ikunu rappreżentati wkoll.
- (12) Biex tkun żgurata l-konsistenza xjentifika u l-effiċjenza tas-sistema, l-Aġenzija għandha tiżgura li jkun hemm koordinazzjoni bejn il-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati u Kumitati oħra tagħha, gruppi konsultattivi u gruppi ta' hidma, partikularment il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem, il-Kumitat tal-Prodotti Mediċinali Orfni, u l-Grupp ta' Hidma ta' Konsulenza Xjentifika.
- (13) Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandhom ikunu sugġetti għall-istess prinċipji regolatorji bħal tipi oħra ta' prodotti mediċinali bijoteknoloġiċi. Madankollu, ir-rekwiżiti tekniċi, partikularment it-tip u l-ammont ta' data ta' kwalità, pre-klinika u klinika neċessarja biex tintwera l-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott, jistgħu jkunu speċifiċi hafna. Filwaqt li daww ir-rekwiżiti huma diġà stipulati fl-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni u prodotti mediċinali ta' terapija somatika taċ-ċelluli, jehtieg li huma jiġu stabbiliti għall-prodotti li jirriżultaw minn inginerija tat-tessut. Dan għandu jsir permezz ta' proċedura li tipprovdi għal biżżejjed flessibilità, u li takkomoda b'facilità l-evoluzzjoni rapida tax-xjenza u t-teknoloġija.
- (14) Id-Direttiva 2004/23/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill <sup>(2)</sup> tistabbilixxi l-istandards tal-kwalità u s-sigurtà tad-donazzjoni, l-akkwist, l-ittestjar, l-ipproċessar, il-preservazzjoni, il-hażna u d-distribuzzjoni ta' tessuti u ċelluli umani. Dan ir-Regolament ma għandux jidderoga mill-prinċipji bażiċi mniżżla fid-Direttiva 2004/23/KE, imma għandu jissupplimentahom b'rekwiżiti addizzjonali, fejn hu xieraq. Fejn prodott mediċinali ta' terapija avvanzata jkun fih ċelluli jew tessuti umani, id-Direttiva 2004/23/KE għandha tapplika biss safejn ikunu involuti d-donazzjoni, l-akkwist u l-ittestjar, minhabba li l-aspetti oħra huma koperti minn dan ir-Regolament.
- (15) Rigward id-donazzjoni ta' ċelluli jew tessuti umani, il-prinċipji bħall-anonimità kemm tad-donatur kif ukoll tar-riċevitur, l-altruwiżmu tad-donatur u s-solidarjetà bejn id-donatur u r-riċevitur għandhom jiġu rrispettati. Bħala kwistjoni ta' prinċipju, ċelluli u tessuti umani li jinsabu fi prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandhom jkunu akkwistati permezz ta' donazzjoni volontarja u bla hlas. L-Istati Membri għandhom ikunu mhegga biex jiehdu l-passi kollha neċessarji sabiex jinkoraġġixxu involvment qawwi tas-settur pubbliku u ta' mingħajr qligħ fil-ksib ta' ċelluli u tessuti umani, peress li donazzjonijiet volontarji u bla hlas ta' ċelluli u tessuti jista' jikkontribwixxi għal livelli ta' sigurtà għolja ta' ċelluli u tessuti u b'hekk għall-protezzjoni tas-saħħa tal-bniedem.

<sup>(1)</sup> ĠU L 136, 30.4.2004, p. 1. Ir-Regolament kif emendat bir-Regolament (KE) Nru 1901/2006.

<sup>(2)</sup> ĠU L 102, 7.4.2004, p. 48.

- (16) Provi kliniċi fuq prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandhom isiru f'konformità mal-prinċipji komprensivi u r-rekwiziti etiċi mnizzla fid-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ta' l-4 ta' April 2001 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispozizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri relatati ma l-implimentazzjoni ta' prassi klinika tajba fil-mod kif isiru l-provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem <sup>(1)</sup>. Madanakollu, id-Direttiva tal-Kummissjoni 2005/28/KE tat-8 ta' April 2005 li tistabbilixxi prinċipji u linji gwida dettaljati ta' prassi kliniċi tajbin fir-rigward ta' prodotti mediċinali investigattivi għall-użu fil-bniedem, u wkoll ir-rekwiziti għall-awtorizzazzjoni tal-manifattura jew l-importazzjoni ta' tali prodotti <sup>(2)</sup> għandha tkun adattata billi jiġu stabbiliti regoli li huma magħmula speċifikament biex jittiehed kont shih tal-karatteristiċi tekniċi speċifiċi ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.
- (17) Il-manifattura ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandha tikkonforma mal-prinċipji ta' prassi tal-manifattura tajba, kif stabbiliti fid-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/94/KE tat-8 ta' Ottubru 2003 li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji gwida ta' prassi tal-manifattura tajba fir-rigward ta' prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem u prodotti mediċinali investigattivi għall-użu fil-bniedem <sup>(3)</sup>, u adattata, fejn mehtieg, biex tirrifletti n-natura speċifika ta' dawk il-prodotti. Barra minn hekk, għandhom jitfasslu linji gwida speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, sabiex jirriflettu kif jixraq in-natura partikulari tal-proċess ta' manifattura tagħhom.
- (18) Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata jistgħu jinkorporaw mezzi mediċi jew mezzi mediċi attivi impjantabbli. Dawk il-mezzi għandhom jissodisfaw ir-rekwiziti essenzjali stabbiliti fid-Direttiva tal-Kunsill 93/42/KEE ta' l-14 ta' Ġunju 1993 dwar il-mezzi mediċi <sup>(4)</sup> u d-Direttiva tal-Kunsill 90/385/KEE ta' l-20 ta' Ġunju 1990 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet ta' l-Istati Membri dwar il-mezzi mediċi attivi impjantabbli <sup>(5)</sup>, rispettivament, sabiex jiġi żgurat livell xieraq ta' kwalità u sigurtà. Ir-riżultati tal-valutazzjoni ta' parti ta' mezz mediku jew ta' parti ta' mezz mediku attiv impjantabbli minn korp notifikat skond dawk id-Direttivi għandhom jiġu rikonoxxuti mill-Agenzija fl-ewwazzjoni ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata ikkombinat imwettqa skond dan ir-Regolament.
- (19) Ir-rekwiziti tad-Direttiva 2001/83/KE fir-rigward tas-sommarju ta' karatteristiċi ta' prodott, l-ittikkettjar u l-fuljett fl-imbagg għandhom ikunu adattati għall-ispeċifità tekniċi tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata billi jiġu stabbiliti regoli speċifiċi dwar dawk
- il-prodotti. Dawn ir-regoli għandhom ikunu kompletament konformi mad-dritt tal-pazjent li jkun jaf l-origini ta' kwalunkwe ċelluli jew tessuti użati fil-preparazzjoni ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, filwaqt li tiġi rispettata l-anonimità tad-donatur.
- (20) Is-segwitu ta' l-effikaċja u tar-reazzjonijiet negattivi huma aspett kruċjali tar-regolazzjoni tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata. L-applikant għandu għalhekk jagħti dettalji fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq dwar jekk humiex maħsuba miżuri, u liema, biex jiġi żgurat is-segwitu. Fejn ikun ġustifikat għal raġunijiet ta' saħħa pubblika, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu wkoll ikun mehtieg li jwaqqaf sistema xierqa ta' ġestjoni tar-riskji biex jindirizza r-riskji relatati mal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.
- (21) It-thaddim ta' dan ir-Regolament jehtieg l-istabbiliment ta' linji gwida li għandhom jitfasslu jew mill-Agenzija jew mill-Kummissjoni. Għandha ssehh konsultazzjoni miftuħa mal-partijiet interessati kollha, b'mod partikulari ma' l-awtoritajiet ta' l-Istati Membri u ma' l-industrija, sabiex l-għarfien espert limitat f'dan il-qasam ikun jista' jingabar flimkien u tkun tista' tiġi żgurata l-proporzjonalità. Il-linji gwida dwar prassi klinika tajba u prassi tajba ta' manifattura għandhom jiġu stipulati mill-aktar fis possibbli, preferibbilment matul l-ewwel sena wara d-dhul fis-seħh u qabel id-data ta' applikazzjoni ta' dan ir-Regolament.
- (22) Sistema li tippermetti t-traccabilità shiha tal-pazjent kif ukoll tal-prodott u l-materjali tal-bidu tiegħu hija essenzjali biex is-sigurtà tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata tkun sorveljata. L-istabbiliment u ż-żamma ta' dik is-sistema għandhom isiru b'tali mod li tkun żgurata l-koerenza u l-kompatibilità mar-rekwiziti ta' traccabilità stipulati fid-Direttiva 2004/23/KE fir-rigward ta' tessuti u ċelluli umani, u fid-Direttiva 2002/98/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-27 ta' Jannar 2003 li tistabbilixxi standards ta' kwalità u sigurtà għall-gbir, l-ittestjar, il-ħażna u d-distribuzzjoni ta' demm u komponenti tad-demm uman <sup>(6)</sup>. Is-sistema ta' traccabilità għandha wkoll tirsipetta d-dispożizzjonijiet stabbiliti fid-Direttiva 95/46/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ta' l-24 ta' Ottubru 1995 dwar il-protezzjoni ta' individwi rigward l-ipproċessar ta' data personali u l-moviment liberu ta' tali data <sup>(7)</sup>.
- (23) Hekk kif ix-xjenza tevolvi b'heffa kbira f'dan il-qasam, intrapriżi li jkunu qed jizviluppaw prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandu jkollhom il-fakultà li jitolbu pariri xjentifiċi mingħand l-Agenzija, inklużi pariri dwar attivitajiet post-awtorizzazzjoni. Bħala inċentiv, il-miżata għal dawk il-pariri xjentifiċi għandu jinżamm flivell minimu għall-intrapriżi żgħar u ta' daqs medju, u għandu jitnaqqas ukoll għal applikanti oħra.

(1) ĠU L 121, 1.5.2001, p. 34. Id-Direttiva kif emendata bir-Regolament (KE) No 1901/2006.

(2) ĠU L 91, 9.4.2005, p. 13.

(3) ĠU L 262, 14.10.2003, p. 22.

(4) ĠU L 169, 12.7.1993, p. 1. Id-Direttiva kif emendata l-aħħar bid-Direttiva 2007/47/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L 247, 21.9.2007, p. 21).

(5) ĠU L 189, 20.7.1990, p. 17. Id-Direttiva kif emendata l-aħħar bid-Direttiva 2007/47/KE.

(6) ĠU L 33, 8.2.2003, p. 30.

(7) ĠU L 281, 23.11.1995, p. 31. Id-Direttiva kif emendata bir-Regolament (KE) Nru 1882/2003 (ĠU L 284, 31.10.2003, p. 1).

- (24) L-Aġenzija għandha tingħata s-setgħa li tagħmel rakkomandazzjonijiet xjentifiċi dwar jekk prodott partikulari bbażat fuq ġeni, ċelluli jew tessuti jissodisfax il-kriterji xjentifiċi li jiddefinixxu prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, sabiex tindirizza, kmieni kemm jista' jkun, kwistjonijiet li jidhlu fuq oqsma oħra bħall-kosmetiċi jew il-mezzi mediċi, li jistgħu jinjalghu hekk kif ix-xjenza tiżviluppa. Il-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati, bl-għarfien espert uniku tiegħu, għandu jkollu rwol prominenti fl-għoti ta' parir bħal dan.
- (25) L-istudji neċessarji biex tintwera l-kwalità u s-sigurtà barra l-klinika ta' mediċinali ta' terapija avvanzata spiss isiru minn intrapriżi żgħar u ta' daqs medju. Bħala inċentiv biex jagħmlu dawn l-istudji, għandha tiġi introdotta sistema ta' evalwazzjoni u ċertifikazzjoni mill-Aġenzija tad-data li tirriżulta, indipendentement minn kwalunkwe applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Anke jekk iċ-ċertifikazzjoni ma tkunx torbot legalment, din is-sistema għandu jkollha wkoll l-għan li tiffacilita l-evalwazzjoni ta' kull applikazzjoni futura għal studji kliniċi u kull applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ibbażata fuq l-istess data.
- (26) Sabiex jiġu kkunsidrati l-iżviluppi xjentifiċi u tekniċi, il-Kummissjoni għandu jkollha s-setgħa li tadotta kwalunkwe bidla neċessarja fir-rigward ta' rekwiziti tekniċi għal applikazzjonijiet għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, u għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, għat-tikkettjar u għall-fuljett fl-imballaġġ. Il-Kummissjoni għandha tiżgura li t-tagħrif rilevanti dwar miżuri previsti tkun disponibbli mingħajr dewmien għal min ikun interessat.
- (27) Għandu jkun hemm dispożizzjonijiet dwar l-implimentazzjoni ta' dan ir-Regolament wara li tkun inkisbet l-esperjenza, b'attenzjoni partikulari għat-tipi differenti ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li huma awtorizzati.
- (28) L-opinjoni tal-Kumitat Xjentifiku għall-Prodotti Mediċinali u Mezzi Mediċi dwar l-inġinerija tat-tessut u dik tal-Grupp Ewropew ta' l-Etika fix-Xjenza u t-Teknoloġiji Godda ġew ikkunsidrati, flimkien ma' esperjenza internazzjonali f'dan il-qasam.
- (29) Il-miżuri mehtieġa għall-implimentazzjoni ta' dan ir-Regolament għandhom jiġu adottati skond id-Deciżjoni tal-Kunsill 1999/468/KE tat-28 ta' Ġunju 1999 li tistabbilixxi l-proċeduri għall-eżerċizzju tas-setgħat ta' l-implimentazzjoni konferiti fuq il-Kummissjoni <sup>(1)</sup>.
- (30) B'mod partikolari, il-Kummissjoni għandha tingħata s-setgħa li tadotta emendi għall-Annessi I sa IV għal dan ir-Regolament u l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE. Billi dawk il-miżuri huma ta' ambitu ġenerali u huma mah-suba biex jemendaw elementi mhux essenzjali ta' dan

ir-Regolament u tad-Direttiva 2001/83/KE, dawn għandhom jiġu adottati skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju stipulata fl-Artikolu 5a tad-Deciżjoni 1999/468/KE. Dawk il-miżuri huma essenzjali biex il-qafas regolatorju kollu jahdem kif suppost u għaldaqstant għandhom ikunu adottati mill-aktar fis possibbli.

- (31) Id-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) Nru 726/2004 għandhom għalhekk jiġu emendati kif mehtieġ.

ADOTTAW DAN IR-REGOLAMENT:

## KAPITOLU 1

### SUĠĠETT U DEFINIZZJONIJET

#### Artikolu 1

#### Suġġett

Dan ir-Regolament jistabbilixxi regoli speċifiċi dwar l-awtorizzazzjoni, is-superviżjoni u l-farmakovigilanza ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.

#### Artikolu 2

#### Definizzjonijiet

1. Flimkien mad-definizzjonijiet stabbiliti fl-Artikolu 1 tad-Direttiva 2001/83/KE u fl-Artikolu 3, l-punti (a) sa (l) u (o) sa (q) tad-Direttiva 2004/23/KE, id-definizzjonijiet li ġejjin għandhom japplikaw għall-fini ta' dan ir-Regolament:

- (a) "prodott mediċinali ta' terapija avvanzata" tfisser kwalunkwe mill-prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem li ġejjin:
- prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni kif definit fil-Parti IV ta' l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE;
  - prodott mediċinali ta' terapija somatika taċ-ċelluli kif definit fil-Parti IV ta' l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE;
  - prodott li jirriżulta minn inġinerija tat-tessut kif definit fil-punt (b);
- (b) "prodott li jirriżulta minn inġinerija tat-tessut" tfisser prodott li:
- fih jew jikkonsisti f'ċelluli jew tessuti li saritilhom inġinerija; u
  - huwa pprezentat bħala li għandu proprjetajiet għal, u huwa użat fi jew amministrat lill-bnedmin bl-intenzjoni li, jirriġenera, jsewwi jew jissostitwixxi tessuti umani;

Prodott li jirriżulta minn inġinerija tat-tessut jista' jkun fih ċelluli jew tessuti ta' oriġini umana jew mill-animali, jew mit-tnejn. Iċ-ċelluli jew it-tessuti jistgħu jkunu vijabbli jew mhux vijabbli. Huwa jista' jkun fih wkoll sustanzi addizzjonali, bħal prodotti ċellulari, bijomolekuli, biomaterjali, sustanzi kimiċi, *scaffolds jew matrices*.

(1) ĠU L 184, 17.7.1999, p. 23. Id-Deciżjoni kif emendata bid-Deciżjoni 2006/512/KE (ĠU L 200, 22.7.2006, p. 11).

Prodotti li jkun fihom jew li jikkonsistu esklussivament minn ċelluli u/jew tessuti umani jew annimali mhux vijabbli, li ma jinkludu l-ebda ċellula jew tessut vijabbli li ma jiffunzjonawx prinċipalment permezz ta' azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika, għandhom jiġu esklużi minn din id-definizzjoni.

(ċ) ċelluli jew tessuti għandhom ikunu kkunsidrati bhala "li jirriżultaw minn inġinerija tat-tessut" jekk jissodisfaw minn ta' l-inqas wahda mill-kondizzjonijiet li ġejjin:

— iċ-ċelluli jew tessuti jkunu ġew suġġetti għal manipolazzjoni sostanzjali, b'mod li jinkisbu l-karatteristiċi bijoloġiċi, il-funzjonijiet fiżjoloġiċi u l-propjetajiet strutturali rilevanti għar-riġenerazzjoni, it-tiswija jew is-sostituzzjoni intenzjonata. Il-manipolazzjonijiet elenkati fl-Anness I, b'mod partikulari, m'għandhomx jiġu kkunsidrati bhala manipolazzjonijiet sostanzjali;

— iċ-ċelluli jew it-tessuti mhumiex maħsuba li jintużaw fir-riċerċent għall-istess funzjoni jew funzjonijiet essenzjali li kellhom fid-donatur.

(d) "prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinat" tfisser prodott mediċinali ta' terapija avvanzata li jissodisfa l-kondizzjonijiet li ġejjin:

— għandu jinkludi, bhala parti integrali tal-prodott, wiehed jew iktar mill-mezzi mediċi fit-tifsira ta' l-Artikolu 1(2)(a) tad-Direttiva 93/42/KEE jew wiehed jew iktar mill-mezzi mediċi attivi li jista' jkun impjantat fit-tifsira ta' l-Artikolu 1(2)(ċ) tad-Direttiva 90/385/KEE, u

— il-parti taċ-ċelluli jew tat-tessut tiegħu għandu jkun fiha ċelluli jew tessuti vijabbli; jew

— il-parti taċ-ċelluli jew tat-tessut tiegħu li jkollha ċelluli jew tessuti mhux vijabbli għandha tkun kapaċi taġixxi fuq il-ġisem uman b'azzjoni li tista' tkun ikkunsidrata bhala primarja għal dik tal-mezzi msemmija.

2. Meta prodott ikun jinkludi ċelluli jew tessuti vijabbli, l-azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika ta' dawg iċ-ċelluli jew it-tessuti għandha titqies bhala l-mezz prinċipali ta' azzjoni tal-prodott.

3. Prodott mediċinali ta' terapija avvanzata li fih ċelluli u tessuti kemm awtologi (ġejjin mill-pazjent innifsu) kif ukoll alloġeniċi (ġejjin minn bniedem ieħor) għandu jiġi kkunsidrat li hu għal użu alloġeniku.

4. Prodott li jista' jaqa' taht id-definizzjoni ta' "prodott li jirriżulta minn inġinerija tat-tessut" u taht id-definizzjoni ta' prodott mediċinali ta' terapija somatika taċ-ċelluli għandu jiġi kkunsidrat bhala prodott li jirriżulta minn inġinerija mit-tessut.

5. Prodott li jista' jaqa' taht id-definizzjoni ta':

— "prodott mediċinali ta' terapija somatika taċ-ċelluli" jew "prodott li jirriżulta minn inġinerija tat-tessut"; u

— "prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni"

għandu jitqies bhala prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni.

## KAPITOLU 2

### REKWIŻITI TA' AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

#### Artikolu 3

#### Donazzjoni, akkwist u ttestjar

Fejn prodott mediċinali ta' terapija avvanzata fih ċelluli jew tessuti umani, id-donazzjoni, l-akkwist u l-ittestjar ta' dawg iċ-ċelluli jew tessuti għandu jsir skond id-Direttiva 2004/23/KE.

#### Artikolu 4

#### Provi kliniċi

1. Ir-regoli stipulati fl-Artikolu 6(7) u l-Artikolu 9(4) u (6) tad-Direttiva 2001/20/KE dwar prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni u terapija somatika taċ-ċelluli għandhom japplikaw għall-prodotti li jirriżultaw minn inġinerija tat-tessut.

2. Il-Kummissjoni, wara li tikkonsulta ma' l-Aġenzija, għandha tfassal linji gwida dettaljati dwar prassi ta' klinika tajba li hija speċifika għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.

#### Artikolu 5

#### Prassi tajba ta' manifattura

Il-Kummissjoni għandha, wara li tikkonsulta ma' l-Aġenzija, tfassal linji gwida dettaljati li huma konformi mal-prinċipji tal-prassi tajba ta' manifattura u li huma speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.

#### Artikolu 6

#### Kwistjonijiet speċifiċi għal mezz mediċi

1. Mezz mediku li jiffirma parti minn prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinat għandu jissodisfa r-rekwiziti essenzjali stipulati fl-Anness I għad-Direttiva 93/42/KEE.

2. Mezz mediku attiv li jista' jkun impjantat u li jiffirma parti minn prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinat għandu jissodisfa r-rekwiziti essenzjali stipulati fl-Anness I għad-Direttiva 90/385/KEE.

#### Artikolu 7

#### Rekwiziti speċifiċi għal prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li jkun fihom mezz

Minbarra r-rekwiziti stipulati fl-Artikolu 6(1) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata li jkun fih mezz mediċi, bijomaterjali, *scaffolds* jew *matrices* għandhom jinkludu deskrizzjoni tal-karatteristiċi fiżiċi u l-prestazzjoni tal-prodott u deskrizzjoni tal-metodi tad-disinn tal-prodott, f'konformità ma' l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE.

## KAPITOLU 3

**PROĊEDURA TA' AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ***Artikolu 8***Proċedura ta' Evalwazzjoni**

1. Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu fil-Bniedem għandu jikkonsulta mal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati dwar kull valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali meħtieġa għall-formulazzjoni ta' l-opinjoni xjentifiċi msemmija fl-Artikolu 5(2) u (3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004. Il-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandu jiġi kkonsultat ukoll f'każ ta' eżami mill-ġdid ta' l-opinjoni skond l-Artikolu 9(2) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

2. Meta jkun qed ihejji abbozz ta' opinjoni għall-approvazzjoni finali mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu fil-Bniedem, il-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandu jfittex li jasal għal consensus xjentifiku. Jekk dan ma jistax jintlaħaq, il-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandu jadotta l-pożizzjoni tal-maġġoranza tal-membri tiegħu. L-abbozz ta' opinjoni għandu jsemmi l-pożizzjonijiet diverġenti u l-bażi li fuqhom huma msejsa.

3. L-abbozz ta' opinjoni mogħti mill-Kumitat għat-Terapiji Avanzati taht il-paragrafu 1 għandu jintbagħat lill-President tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu fil-Bniedem f'hin opportun biex jiġi żgurat li tintlaħaq id-data ta' skadenza stipulata fl-Artikolu 6(3) jew l-Artikolu 9(2) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

4. Fejn l-opinjoni xjentifika dwar prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata mogħtija mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu fil-Bniedem skond l-Artikolu 5(2) u (3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 ma tkunx konformi ma' l-abbozz ta' opinjoni tal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu fil-Bniedem għandu jżid anness ma' l-opinjoni tiegħu bi spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi.

5. L-Aġenzija għandha tfassal proċeduri speċifiċi għall-applikazzjoni tal-paragrafi 1 sa 4.

*Artikolu 9***Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinati**

1. Fejn huwa kkonċernat prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinat, il-prodott shih għandu jkun suġġett għal evalwazzjoni finali mill-Aġenzija.

2. L-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni fis-suq għal prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinat għandha tinkludi evidenza ta' konformità mar-rekwiziti essenzjali msemmija fl-Artikolu 6.

3. L-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinat għandha tinkludi, fejn ikunu disponibbli, ir-riżultati tal-valutazzjoni minn korp notifikat f'konformità mad-Direttiva 93/42/KEE jew id-Direttiva 90/385/KEE tal-parti ta' mezz mediku jew tal-parti attiva ta' mezz mediku li jista' jkun impjantat.

L-Aġenzija għandha tirrikonoxxi r-riżultati ta' dik il-valutazzjoni fl-evalwazzjoni tagħha tal-prodott mediċinali partikulari.

L-Aġenzija tista' titlob lill-korp notifikat rilevanti biex jgħaddi kull informazzjoni marbuta mar-riżultati tal-valutazzjoni tiegħu. Il-korp notifikat għandu jgħaddi din l-informazzjoni fi żmien saħhar.

Jekk l-applikazzjoni ma tinkludix ir-riżultat tal-valutazzjoni, l-Aġenzija għandha titlob opinjoni dwar il-konformità tal-parti mill-mezz ma' l-Anness I tad-Direttiva 93/42/KEE jew l-Anness I tad-Direttiva 90/385/KEE minn korp notifikat identifikat flimkien ma' l-applikant, sakemm il-Kumitat għat-Terapiji Avanzati li jkun avżat mill-esperti tiegħu għall-mezzi mediċi ma jiddeċidix li l-involvement ta' korp notifikat mhuwiex meħtieġ.

## KAPITOLU 4

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTJAR U FULJETT TA' TAGHRIF GħALL-PAZJENT***Artikolu 10***Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

B'deroga mill-Artikolu 11 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għal prodott mediċinali ta' terapija avvanzata għandu jkun fih l-informazzjoni elenkata fl-Anness II għal dan ir-Regolament, fl-ordni indikata fih.

*Artikolu 11***Tikkettjar ta' l-imballaġġ ta' barra/immedjat**

B'deroga mill-Artikoli 54 u 55(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, id-dettalji elenkati fl-Anness III għal dan ir-Regolament għandhom jidhru fuq l-imballaġġ ta' barra tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata jew, fejn m'hemm x imballaġġ ta' barra, fuq l-imballaġġ immedjat.

*Artikolu 12***Imballaġġ immedjat speċjali**

Flimkien mad-dettalji msemmija fl-Artikolu 55(2) u (3) tad-Direttiva 2001/83/KE, id-dettalji li ġejjin għandhom jidhru fuq l-imballaġġ immedjat ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata:

- (a) il-kodiċi uniċi tad-donazzjoni u l-prodott, kif imsemmija fl-Artikolu 8(2) tad-Direttiva 2004/23/KE;
- (b) fil-każ ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata għal użu awtologu, l-identifikatur uniku tal-pazjent u d-dikjarazzjoni "Għal użu awtologu biss".

## Artikolu 13

**Fuljett ta' taghrif għall-pazjent**

1. B'deroga mill-Artikolu 59(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, il-fuljett fl-imbagg ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għandu jifassal bi qbil mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u għandu jinkludi l-informazzjoni elenkata fl-Anness IV għal dan ir-Regolament, fl-ordni indikata fih.

2. Il-fuljett ta' taghrif għall-pazjent għandu jirrifletti r-riżultati ta' konsultazzjonijiet ma' gruppi ta' pazjenti li lejhom ikun immirat sabiex jiġi żgurat li jista' jinqara, li hu ċar u faċli biex jintuża.

## KAPITOLU 5

**REKWIŻITI POST-AWTORIZZAZZJONI**

## Artikolu 14

**Segwitu wara post-awtorizzazzjoni ta' l-effikaċja u r-reazzjonijiet avversi, u l-ġestjoni tar-riskju**

1. Flimkien mar-rekwiżiti ta' farmakovigilanza stipulati fl-Artikoli 21 sa 29 fir-Regolament (KE) Nru 726/2004, l-applikant għandu jagħti fid-dettall, fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, il-miżuri previsti biex jiżguraw is-segwitu ta' l-effikaċja ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata u tar-reazzjonijiet negattivi għal dawn.

2. Fejn hemm lok għal thassib partikulari, il-Kummissjoni għandha, fuq parir ta' l-Aġenzija, teziġi li bhala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq titwaqqaf sistema ta' ġestjoni tar-riskju, li tkun magħmula apposta għall-identifikazzjoni, il-karatterizzazzjoni, il-prevenzjoni jew il-mitigazzjoni tar-riskji li huma relatati mal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, inkluża evalwazzjoni dwar l-effettività ta' dik is-sistema, jew li jsiru studji speċifiċi ta' wara t-tqeghid fis-suq mid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u jintbagħtu għall-eżami ta' l-Aġenzija.

Barra minn hekk, l-Aġenzija tista' titlob is-sottomissjoni ta' rapporti addizzjonali li jevalwaw l-effettività ta' kull sistema ta' ġestjoni tar-riskju u r-riżultati ta' kull studju li jsir.

L-evalwazzjoni ta' l-effettività ta' kull sistema ta' ġestjoni tar-riskju u r-riżultati ta' kull studju magħmul għandhom jiġu inklużi fir-rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà msemminja fl-Artikolu 24(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

3. L-Aġenzija għandha tinforma lill-Kummissjoni minnufih jekk issib li d-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ikun naqas milli jikkonforma mar-rekwiżiti imsemminja fil-paragrafu 2.

4. L-Aġenzija għandha tfassal linji gwida dettaljati relatati ma' l-applikazzjoni tal-paragrafi 1, 2 u 3.

5. Jekk isehhu avvenimenti jew reazzjonijiet negattivi fir-rigward ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata kkombinat, l-Aġenzija għandha tinforma lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti responsabbli għall-implimentazzjoni tad-Direttivi 90/385/KEE, 93/42/KEE u 2004/23/KE.

## Artikolu 15

**Tracċabilità**

1. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata għandu jistabbilixxi u jzomm sistema li tiżgura li l-prodott individwali u l-materjali tal-bidu u l-materja prima tiegħu, inklużi s-sustanzi kollha li jiġu f'kuntatt ma' ċelluli jew tessuti li jista' jkun fih, jistgħu jiġu ttraċċati mill-provenjenza, manifattura, imballagg, hażna, trasport u konsenja lill-isptar, l-istituzzjoni jew il-prattika privata fejn jintuża l-prodott.

2. L-isptar, l-istituzzjoni jew il-prattika privata fejn jintuża l-prodott mediċinali ta' terapija avvanzata għandhom jistabbilixxu u jzommu sistema ta' tracċabilità tal-pazjent u tal-prodott. Dik is-sistema għandha jkollha biżżejjed dettalji biex tippermetti r-rabta ta' kull prodott mal-pazjent li rċevih u viċe versa.

3. Fejn prodott mediċinali ta' terapija avvanzata fih ċelluli jew tessuti umani, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, kif ukoll l-isptar, l-istituzzjoni jew il-prattika privata fejn jintuża l-prodott, għandhom jiżguraw li s-sistemi ta' tracċabilità stabbilita skond il-paragrafu 1 u 2 ta' dan l-Artikolu huma komplementari għal, u kompatibbli, mar-rekwiżiti stipulati fl-Artikoli 8 u 14 tad-Direttiva 2004/23/KE fir-rigward ta' ċelluli u tessuti umani minbarra ċelluli tad-demem, u l-Artikoli 14 u 24 tad-Direttiva 2002/98/KE fir-rigward ta' ċelluli tad-demem umani.

4. Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jzomm id-data msemminja fil-paragrafu 1 għal perjodu minimu ta' 30 sena wara d-data ta' skadenza tal-prodott, jew għal aktar jekk tkun rikjesta mill-Kummissjoni bhala kondizzjoni ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

5. F'każ ta' falliment jew likwidazzjoni tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, u fil-każ li dik l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ma tkunx giet trasferita lil entità legali ohra, id-data msemminja fil-paragrafu 1 għandha tiġi trasferita lill-Aġenzija.

6. Fil-każ li awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tiġi sospiza, revokata jew irtirata, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jibqa' suġġett għall-obbligi stipulati fil-paragrafi 1, 3 u 4.

7. Il-Kummissjoni għandha tfassal linji gwida dettaljati relatati ma' l-applikazzjoni tal-paragrafi 1 sa 6, b'mod partikulari t-tip u l-ammont ta' data msemminja fil-paragrafu 1.

## KAPITOLU 6

**INĊENTIVI**

## Artikolu 16

**Parir xjentifiku**

1. L-applikant jew id-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jista' jitlob pariri minghand l-Aġenzija fuq l-ippjanar u l-eżerċizzju tal-farmakovigilanza u s-sistema ta' ġestjoni tar-riskju msemminja fl-Artikolu 14.

2. B'deroga mill-Artikolu 8(1) tar-Regolament tal-Kunsill (KE) Nru 297/95 ta' l-10 ta' Frar 1995 dwar il-miżati li għandhom jithallu lill-Aġenzija Ewropea għall-Evalwazzjoni tal-Prodotti Mediċinali <sup>(1)</sup>, tnaqqis ta' 90 % għall-intrapriżi żgħar u ta' daqs medju u tnaqqis ta' 65 % għal applikanti oħrajn għandu japplika għall-miżati għal parir xjentifiku pagabbli lill-Aġenzija għal kull parir mogħti fir-rigward ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata skond il-paragrafu 1 ta' dan l-Artikolu u l-Artikolu 57(1)(n) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

#### Artikolu 17

### Rakkomandazzjoni xjentifika dwar klassifikazzjoni ta' terapija avvanzata

1. Kull applikant li jkun qed jiżviluppa prodott ibbażat fuq ġeni, ċelluli jew tessuti jista' jitlob rakkomandazzjoni xjentifika mill-Aġenzija sabiex jiddetermina jekk il-prodott riferut jaqax, għal raġunijiet xjentifiċi, fid-definizzjoni ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata. L-Aġenzija għandha tagħti r-rakkomandazzjoni tagħha wara konsultazzjoni mal-Kummissjoni u fi żmien 60 jum minn meta tasal it-talba.

2. L-Aġenzija għandha tippubblika s-sommarji tar-rakkomandazzjonijiet mogħtija skond il-paragrafu 1, wara li thas-sar l-informazzjoni kollha ta' natura kummerċjali kunfidenzjali.

#### Artikolu 18

### Ċertifikazzjoni ta' data dwar il-kwalità u ta' data mhux klinika

Intrapriżi żgħar u ta' daqs medju li jkunu qed jiżviluppaw prodott mediċinali ta' terapija avvanzata jistgħu jissottomettu lill-Aġenzija d-data kollha rilevanti dwar il-kwalità, u fejn hi disponibbli, data mhux klinika meħtieġa f'konformità mal-moduli 3 u 4 ta' l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE, għal evalwazzjoni u ċertifikazzjoni xjentifika.

Il-Kummissjoni għanda tistipula d-dispożizzjonijiet għall-evalwazzjoni u ċertifikazzjoni ta' tali data skond il-proċedura regulatorja msemmija fl-Artikolu 26(2).

#### Artikolu 19

### Tnaqqis tal-miżati għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

1. Bħala deroga mir-Regolament (KE) Nru 297/95, il-miżata għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandha titnaqqas b'50 % jekk l-applikant ikun sptar jew intrapriża żgħira jew ta' daqs medju u jekk ikun jista' jipprova li hemm interess partikulari għas-saħħa pubblika fil-Komunità għall-prodott mediċinali ta' terapija avvanzata in kwistjoni.

(1) ĠU L 35, 15.2.1995, p. 1. Ir-Regolament kif emendat l-aħħar bir-Regolament (KE) Nru 1905/2005 (ĠU L 304, 23.11.2005, p. 1).

2. Il-paragrafu 1 għandu japplika wkoll għal miżati mitluba mill-Aġenzija għal attivitajiet ta' wara l-awtorizzazzjoni fl-ewwel sena ta' wara l-hruġ ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tal-prodott mediċinali ta' terapija avvanzata.

3. Id-dispożizzjonijiet tal-paragrafu 1 u 2 għandhom japplikaw tul il-perjodi transitorji stabbiliti fl-Artikolu 29.

#### KAPITOLU 7

### KUMITAT GHAT-TERAPIJI AVVANZATI

#### Artikolu 20

### Kumitat għat-Terapiji Avvanzati

1. Għandu jiġi stabbilit Kumitat għat-Terapiji Avvanzati fi hdan l-Aġenzija.

2. Hlief fejn huwa pprovdut xort'ohra f'dan ir-Regolament, ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 għandu japplika għall-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati.

3. Id-Direttur Eżekuttiv ta' l-Aġenzija għandu jiżgura l-koordinazzjoni xierqa bejn il-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati u l-Kumitati l-oħra ta' l-Aġenzija, b'mod partikulari l-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem u l-Kumitat tal-Prodotti Mediċinali Orfni, il-gruppi ta' hidma tagħhom u kwalunkwe grupp ieħor ta' konsulenza xjentifika.

#### Artikolu 21

### Kompożizzjoni tal-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati

1. Il-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati għandu jkun kompost mill-membri segwenti:

(a) hames membri jew membri ko-eletti tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem minn hames Stati Membri, b'sostituti jew proposti mill-Istati Membri rispettivi tagħhom jew, fil-każ ta' membri ko-eletti tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem, magħżula minn dan ta' l-aħħar fuq il-parir tal-membri ko-elett korrispondenti. Dawn il-hames membri u s-sostituti tagħhom għandhom jiġu mahtura mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem;

(b) membru wiehed u sostitut wiehed mahtura minn kull Stat Membru li l-awtorità kompetenti tiegħu ma tkunx rappreżentata fost il-membri u s-sostituti mahtura mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem;

(ċ) żewġ membri u żewġ sostituti, mahtura mill-Kummissjoni, fuq il-bażi ta' sejha pubblika għall-espressjoni ta' interess, u wara konsultazzjoni mal-Parlament Ewropew, biex jirrappreżentaw professjonisti mediċi;



(d) żewġ membri u żewġ sostituti mahtura mill-Kummissjoni, fuq il-bażi ta' sejha pubblika għall-espressjoni ta interess, u wara konsultazzjoni mal-Parlament Ewropew, sabiex jirrapprezentaw assoċjazzjonijiet tal-pazjenti.

Is-sostituti għandhom jirrapprezentaw u jivvutaw fisem il-membri meta dawn ikunu assenti.

2. Il-membri kollha tal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandhom jintgħazlu għall-kwalifiki xjentifiċi jew l-esperjenza tagħhom fir-rigward ta' prodotti mediċinali ta' terapija avanzata. Għall-fini tal-paragrafu 1 (b), l-Istati Membri għandhom jikkooperaw, taht il-koordinazzjoni tad-Direttur Eżekuttiv ta' l-Aġenzija, sabiex jiżguraw li l-kompożizzjoni aħharija tal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati tkopri kif jixraq u b'mod bilanċjat l-oqsma xjentifiċi rilevanti għat-terapiji avanzati, inklużi mezzi mediċi, inġinerija mit-tessut, terapija tal-ġeni, terapija taċ-ċelluli, bijoteknoloġija, kirurġija, farmakoviġilanza, ġestjoni tar-riskju u etika.

Għall-anqas żewġ membri u żewġ sostituti mill-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandu jkollhom għarfien espert xjentifiku tal-mezzi mediċi.

3. Il-membri tal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandhom jinhatru għal perjodu li jista' jiġġedded ta' tliet snin. Waqt laqgħat tal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati, huma jistgħu jkunu akkumpanjati minn esperti.

4. Il-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandu jahtar iċ-Chairman tiegħu minn fost il-membri tiegħu għal perjodu ta' tliet snin li jista' jiġġedded darba.

5. L-ismijiet u l-kwalifiki xjentifiċi tal-membri kollha għandhom isiru pubbliċi mill-Aġenzija, b'mod partikulari fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija.

#### Artikolu 22

#### Konflitti ta' interess

Flimkien mar-rekwiziti stipulati fl-Artikolu 63 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, membri u s-sostituti tagħhom tal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati m'għandux ikollhom interessi finanzjarji jew ta' xort'ohra fis-settur bijoteknoloġiku u fis-settur tal-mezzi mediċi li jistgħu jaffettwaw l-imparzjalità tagħhom. L-interessi indiretti kollha li jistgħu jkunu relatati ma' dawn is-setturi għandhom jiddaħhlu fir-reġistru msemmi fl-Artikolu 63(2) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

#### Artikolu 23

#### Kompiti tal-Kumitat għat-Terapiji Avanzati

Il-Kumitat għat-Terapiji Avanzati għandu jkollu l-kompiti li ġejjin:

(a) ifassal abbozz ta' opinjoni dwar il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja ta' prodott mediċinali ta' terapija avanzata għall-approvazzjoni finali tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali

għall-Użu fil-Bniedem u jagħti lil dan ta' l-aħhar pariri dwar kull data ġġenerata fl-izvilupp ta' tali prodott;

(b) jipprovdi parir, skond l-Artikolu 17, dwar jekk il-prodott jaqax taht id-definizzjoni ta' prodott mediċinali ta' terapija avanzata;

(c) fuq talba tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem, jagħti pariri fuq kull prodott mediċinali li jista' jirrikjedi, għall-evalwazzjoni tal-kwalità, is-sigurtà jew l-effikaċja tiegħu, għarfien espert f'wiehed mill-oqsma xjentifiċi msemmija fl-Artikolu 21(2);

(d) jagħti pariri fuq kull kwistjoni relatata ma' prodott mediċinali ta' terapija avanzata, fuq talba tad-Direttur Eżekuttiv ta' l-Aġenzija jew tal-Kummissjoni;

(e) jassisti xjentifikament fl-elaborazzjoni ta' kull dokument relatat mal-kisba ta' l-għanijiet ta' dan ir-Regolament;

(f) fuq talba tal-Kummissjoni, jipprovdi għarfien espert parir xjentifiku u fuq kull inizjattiva tal-Komunità relatata ma' l-izvilupp ta' mediċini u terapiji innovattivi li jehtiegu għarfien espert f'wiehed mill-oqsma xjentifiċi msemmija fl-Artikolu 21(2).

(g) jikkontribwixxi għall-proċeduri ta' parir xjentifiku msemmija fl-Artikolu 16 ta' dan ir-Regolament u fl-Artikolu 57(1)(n) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

#### KAPITOLU 8

#### DISPOŻIZZJONIJIET ĠENERALI U FINALI

#### Artikolu 24

#### Adattament ta' l-Annessi

Il-Kummissjoni għandha, wara li tikkonsulta ma' l-Aġenzija u skond il-proċedura regolatorja bi skrutinju msemmija fl-Artikolu 26(3), temenda l-Annessi I sa IV sabiex tadattahom għall-evoluzzjoni xjentifika u teknika.

#### Artikolu 25

#### Rapport u revizzjoni

Sat-30 ta' Dicembru 2012, il-Kummissjoni għandha tippubblika rapport ġenerali dwar l-applikazzjoni ta' dan ir-Regolament, li għandu jinkludi informazzjoni komprensiva dwar it-tipi differenti ta' prodotti ta' terapija avanzata li huma awtorizzati skond ir-Regolament.

F'dan ir-rapport, il-Kummissjoni għandha tevalwa l-impatt ta' progress tekniku fuq l-applikazzjoni ta' dan ir-Regolament. Hija għandha tirrevedi wkoll il-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-Regolament, inklużi b'mod partikulari il-qafas regolatorju għal prodotti ta' terapija mediċinali avanzata kkombinati.

## Artikolu 26

**Proċedura tal-Kumitat**

1. Il-Kummissjoni se tkun meġhuna mill-Kumitat Permanenti dwar il-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem stabbilit bl-Artikolu 121(1) tad-Direttiva 2001/83/KE.

2. Meta ssir referenza għal dan il-paragrafu, għandhom japplikaw l-Artikoli 5 u 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE, wara li jittiehed kont tad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 8 tagħha.

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

3. Meta ssir referenza għal dan il-paragrafu, għandhom japplikaw l-Artikoli 5a(1) sa (4) u l-Artikolu 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE, filwaqt li jittiehed kont tad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 8 tagħha.

## Artikolu 27

**Emendi għar-Regolament (KE) Nru 726/2004**

Ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 huwa b'dan emendat kif ġej:

(1) fl-ewwel subparagrafu ta' l-Artikolu 13(1), l-ewwel sentenza għandha tinbidel kif ġej:

“Bla hsara għall-Artikolu 4(4) u (5) tad-Direttiva 2001/83/KE, awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq li nġhatat skond dan ir-Regolament għandha tkun valida fil-Komunità kollha.”;

(2) L-Artikolu 56 għandu jiġi emendat kif ġej:

(a) fil-paragrafu 1, għandu jiddaħhal il-punt li ġej:

“(da) il-Kumitat għat-Terapiji Avanzati;”

(b) fl-ewwel sentenza ta' l-ewwel subparagrafu tal-paragrafu 2, il-kliem “il-paragrafu 1(a) sa (d)” għandu jinbidel b’“il-paragrafu 1(a) sa (da)”;

(3) L-Anness għandu jiġi emendat kif ġej:

(a) il-punt li ġej għandu jiddaħhal:

“1a. Prodotti mediċinali ta' terapija avanzata, kif definiti fl-Artikolu 2 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-13 ta' Novembru 2007 dwar Prodotti Mediċinali ta' Terapija Avanzata (\*).”

(\*) ĠU L 324, 10.12.2007, p. 121.”;

(b) Fil-punt 3 it-tieni subparagrafu għandu jinbidel b'dan li ġej:

“Wara l-20 ta' Mejju 2008, il-Kummissjoni, wara li tikonsulta ma' l-Aġenzija, tista' tippreżenta kwalunkwe proposta adatta biex timmodifika dan il-punt u l-Parlament Ewropew u l-Kunsill għandhom jiehu deċiżjoni fuqu skond it-Trattat.”;

## Artikolu 28

**Emendi għad-Direttiva 2001/83/KE**

Id-Direttiva 2001/83/KE hija b'dan emendata kif ġej:

1. fl-Artikolu 1, għandu jiżdied il-punt li ġej:

“4a. *Prodotti mediċinali ta' terapija avanzata:*

Prodott kif definit fl-Artikolu 2 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-13 ta' Novembru 2007 dwar prodotti mediċinali ta' terapija avanzata (\*).”

(\*) ĠU L 324, 10.12.2007, p. 121.”;

2. fl-Artikolu 3, għandu jiżdied il-punt li ġej:

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

Il-manifattura ta' dawn il-prodotti għandha tkun awtorizzata mill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru. L-Istati Membri għandhom jiżguraw li r-rekwiżiti ta' traċċabilità u ta' vijlanza farmakoloġika, kif ukoll l-istandards speċifiċi ta' kwalità li jirreferi għalihom dan il-paragrafu huma ekwivalenti għal dawk li huma pprovduti fuq il-livell Komunitarju rigward prodotti mediċinali ta' terapija avanzata li jehtiegu awtorizzazzjoni skond ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-31 ta' Marzu 2004 li jstabbilixxi proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u veterinarju u li jstabbilixxi l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (\*).”

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

3. fl-Artikolu 4, il-paragrafu li ġej għandu jiżdied:

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

4. fl-Artikolu 6(1), l-ewwel subparagrafu għandu jinbidel b'dan li ġej:

“L-ebda prodott mediċinali ma jista' jitqiegħed fis-suq ta' Stat Membru jekk ma tkunx inħarġet awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mill-awtoritajiet kompetenti ta' dak l-Istat Membru skond din id-Direttiva jew jekk ma tkunx inġatāt awtorizzazzjoni skond ir-Regolament (KE) Nru 726/2004, li għandha tinqara flimkien mar-Regolament (KE) Nru 1394/2007.”;

*Artikolu 29*

**Perjodu Transitorju**

1. Prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, minbarra prodotti li jirriżultaw minn inġinerija tat-tessut, li kienu fis-suq tal-Komunità legalment skond il-leġiżlazzjoni nazzjonali jew Komunitarja fit-30 ta' Diċembru 2008 għandhom jikkonformaw ma' dan ir-Regolament sa mhux aktar tard mit-30 ta' Diċembru 2011.

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

Magħmul fi Strasburg, 13 ta' Novembru 2007.

*Għall-Parlament Ewropew*  
*Il-President*  
H.-G. PÖTTERING

*Għall-Kunsill*  
*Il-President*  
M. LOBO ANTUNES

2. Prodotti li jirriżultaw minn inġinerija tat-tessut li kienu fis-suq tal-Komunità legalment skond il-leġiżlazzjoni nazzjonali jew Komunitarja fit-30 ta' Diċembru 2008 għandhom jikkonformaw ma' dan ir-Regolament sa mhux aktar tard mit-30 ta' Diċembru 2012.

3. B'deroga mill-Artikolu 3(1) tar-Regolament (KE) Nru 297/95, l-ebda miżata ma hija pagabbli lill-Aġenzija fir-rigward ta' applikazzjonijiet sottomessi għall-awtorizzazzjoni ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata msemmija fil-paragrafi 1 u 2 ta' dan l-Artikolu.

*Artikolu 30*

**Dhul fis-Sehh**

Dan ir-Regolament għandu jidhol fis-sehh fl-ghoxrin jum wara l-pubblikazzjoni tiegħu fil-*Ġurnal Uffiċjali ta' l-Unjoni Ewropea*.

Huwa għandu japplika mit-30 Diċembru 2008.

## ANNEX I

**Manipulazzjonijiet imsemmija fl-ewwel inċiż ta' l-Artikolu 2(1) (ċ)**

- qtugh;
  - thin;
  - iffurmar;
  - azzjoni ċentrifuga;
  - tixrib f'soluzzjonijiet antibijotiċi jew antimikrobiċi;
  - sterilizzazzjoni;
  - irradjazzjoni;
  - separazzjoni, koncentrazzjoni jew purifikazzjoni ta' ċelluli;
  - filtrazzjoni;
  - lyofilizzazzjoni;
  - iffriżar;
  - krijopreservazzjoni;
  - vitrifikazzjoni.
-

## ANNEX II

**Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott imsemmi fl-Artikolu 10**

1. Isem tal-prodott mediċinali.
2. Il-kompożizzjoni tal-prodott:
  - 2.1. deskrizzjoni ġenerali tal-prodott, jekk meħtieġ bi tpinġijiet u stampi ta' spjegazzjoni.
  - 2.2. il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva f'termini ta' sustanzi attivi u kostitwenti oħra tal-prodott, li l-għarfien taġġhom huwa essenzjali għall-użu, l-amministrazzjoni jew l-impjantazzjoni tal-prodott kif suppost. Fejn il-prodott fih ċelluli jew tessuti, għandha tingħata deskrizzjoni dettaljata ta' dawn iċ-ċelluli jew tessuti u l-orijini speċifika taġġhom, inkluża l-ispeċi ta' annimal f'każijiet ta' orijini mhux umana.  
  
Għal lista ta' eċċipjenti, ara l-punt 6.1.
3. Forma Farmaċewtika.
4. Partikolaritajiet kliniċi:
  - 4.1. indikazzjonijiet terapewtiċi,
  - 4.2. pożoloġija u struzzjonijiet dettaljati għall-użu, applikazzjoni, impjantazzjoni u amministrazzjoni għall-adulti u, fejn meħtieġ, għal tfal jew popolazzjonijiet speċjali oħra, jekk meħtieġ bi tpinġijiet u stampi ta' spjegazzjoni,
  - 4.3. kontro-indikazzjonijiet,
  - 4.4. twissijiet u prekawzjonijiet speċjali dwar l-użu, inkluża kwalunkwe prekawzjoni speċjali li trid tittiehed mill-persuni li jmissu prodotti bħal dawn u jamministrawhom jew jimpjantawhom fil-pazjenti, flimkien ma' kwalunkwe prekawzjoni li trid tittiehed mill-pazjent,
  - 4.5. interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjonijiet,
  - 4.6. użu waqt it-tqala u t-treddiġh,
  - 4.7. effetti fuq l-abbiltà għas-sewqan u thaddim ta' magni,
  - 4.8. effetti mhux mixtieqa,
  - 4.9. doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza).
5. Proprjetajiet farmakoloġiċi:
  - 5.1. proprjetajiet farmakodinamiċi,
  - 5.2. proprjetajiet farmakokinetiċi,
  - 5.3. data dwar sigurtà pre klinika.
6. Partikolaritajiet dwar kwalità:
  - 6.1. lista ta' eċċipjenti, inklużi sistemi preservattivi,
  - 6.2. inkompatibilitajiet,
  - 6.3. tul ta' skadenza, fejn huwa meħtieġ wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali jew meta l-imballaġġ immedjat jinfetħ għall-ewwel darba,

- 6.4. prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna,
  - 6.5. in-natura u l-kontenut tal-kontenitur u l-ghodda speċjali għall-użu, l-amministrazzjoni jew l-impjantazzjoni, jekk meħtieġ bi tpingijiet u stampi spjegattivi,
  - 6.6. prekawzjonijiet speċjali u struzzjonijiet għall-manigg u r-rimi ta' prodott mediċinali ta' terapija avvanzata użat jew skart li jirriżulta minn tali prodott, jekk ikun japplika, u, jekk meħtieġ, bi tpingijiet u stampi spjegattivi.
  7. Detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.
  8. Numru(i) ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.
  9. Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni jew tiġdid ta' l-awtorizzazzjoni.
  10. Data tar-reviżjoni tat-test.
-

## ANNEX III

**Tikkettjar ta' l-imballaġġ ta' barra/immedjat imsemmi fl-Artikolu 11**

- (a) L-isem tal-prodott mediċinali u, jekk huwa xieraq, indikazzjoni ta' jekk hux intenzjonat għat-trabi, tfal jew adulti; l-isem internazzjonali mhux proprjetarju (INN) għandu jiġi inkluż, jew, jekk il-prodott m' għandux INN, l-isem komuni;
- (b) Deskrizzjoni tas-sustanza(i) attiva(i) f'termini kwalitattivi u kwantitattivi, anke, fejn il-prodott fih ċelluli jew tessuti, id-dikjarazzjoni "Dan il-prodott fih ċelluli ta' oriġini umana/animali [kif japplika]" flimkien ma' deskrizzjoni qasira ta' dawn iċ-ċelluli jew tessuti u l-oriġini speċifika tagħhom, inklużi l-ispeċijiet ta' animali f'każijiet ta' oriġini mhux umana;
- (c) Il-forma farmaċewtika u, jekk japplika, il-kontenuti skond il-piż, il-volum jew skond in-numru ta' dozi tal-prodott;
- (d) Lista ta' eċċipjenti, inklużi sistemi preservattivi;
- (e) Il-metodu ta' l-użu, l-applikazzjoni, l-amministrazzjoni jew l-impjantazzjoni u, fejn meħtieġ, ir-rotta ta' amministrazzjoni. Jekk japplika, għandu jithalla spazju biex fih tiġi indikata d-doża preskritta;
- (f) Twissija speċjali li l-prodott mediċinali għandu jintrefa' fejn ma jilqhx u ma jarawhx it-tfal;
- (g) Kwalunkwe twissija speċjali meħtieġa għall-prodott mediċinali partikulari;
- (h) Id-data ta' l-iskadenza f'termini ċari (xahar u sena; u jum jekk japplika);
- (i) Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna, jekk ikun hemm;
- (j) Prekawzjonijiet speċifiċi konnessi mar-rimi ta' prodotti mediċinali mhux użati jew skart li jirriżulta minn prodotti mediċinali, fejn hu xieraq, u wkoll referenza għal kull sistema xierqa ta' għbir eżistenti;
- (k) L-isem u l-indirizz tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u, fejn japplika, l-isem tar-rappreżentant mahtur mid-detentur biex jirrappreżentah;
- (l) In-numru ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;
- (m) In-numru tal-lott tal-manifattur u l-kodiċi uniċi tad-donazzjoni u l-prodott imsemmija fl-Artikolu 8(2) tad-Direttiva 2004/23/KE;
- (n) Fil-każ ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata għal użu awtologu, l-identifikatur tal-pazjent uniku u d-dikjarazzjoni: "Għal użu awtologu biss".

## ANNEX IV

**Fuljett fl-imballaġ imsemmi fl-Artikolu 13**

- (a) Għall-identifikazzjoni tal-prodott mediċinali ta' terapija avvanzata:
- (i) l-isem tal-prodott mediċinali ta' terapija avvanzata u, jekk ikun xieraq, indikazzjoni ta' jekk hux intenzjonat għat-trabi, tfal jew adulti. L-isem komuni għandu jkun inkluż;
  - (ii) il-grupp jew it-tip ta' attività terapewtika f'termini li l-pazjent jista' jifhimhom faċilment;
  - (iii) fejn il-prodott fih ċelluli jew tessuti, deskrizzjoni ta' dawk iċ-ċelluli jew tessuti u ta' l-orijini speċifika tagħhom; inkluża l-ispeċi ta' annimal f'każijiet ta' orijini mhux umana;
  - (iv) fejn il-prodott fih mezzi mediċi jew mezz mediku impjantabbli attiv, deskrizzjoni ta' dawk il-mezzi u ta' l-orijini speċifika tagħhom;
- (b) L-indikazzjonijiet terapewtiċi;
- (ċ) Lista ta' informazzjoni meħtieġa qabel ma l-prodott mediċinali jittiehed jew jintuża, inklużi:
- (i) kontra-indikazzjonijiet;
  - (ii) prekawzjonijiet xierqa għall-użu;
  - (iii) forom ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni (e.g. alkohol, tabakk, ikel) li jistgħu jaffettwaw l-azzjoni tal-prodott mediċinali;
  - (iv) twissijiet speċjali;
  - (v) jekk japplika, effetti possibbli fuq l-abbiltà ta' sewqan u thaddim ta' makkinarju;
  - (vi) l-eċċipjenti, li l-gharfien tagħhom huwa importanti għall-użu sigur u effettiv tal-prodott mediċinali u li huma inklużi fil-gwida dettaljata skond l-Artikolu 65 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-lista għandha tikkunsidra wkoll il-kondizzjoni partikulari ta' ċerti kategoriji ta' utenti, bħal m'huma t-tfal, in-nisa waqt tqala jew li jkun qad iredgħu, l-anzjani, persuni b'kondizzjonijiet patoloġiċi speċifiċi;
- (d) L-istruzzjonijiet neċessarji u tas-soltu għall-użu kif suppost, u b'mod partikulari:
- (i) il-pożoloġija;
  - (ii) il-metodu ta' l-użu, applikazzjoni, amministrazzjoni jew impjantazzjoni u, jekk meħtieġ, ir-rotta ta' amministrazzjoni;  
u, jekk japplika, jiddependi min-natura tal-prodott;
  - (iii) il-frekwenza ta' l-amministrazzjoni, bl-ispeċifikazzjoni, jekk meħtieġa tal-hin xieraq li fih jista' jew għandu jiġi amministrat il-prodott mediċinali;
  - (iv) il-perjodu tat-trattament, fejn għandu jiġi limitat;
  - (v) l-azzjoni li trid tittiehed f'każ ta' doża eċċessiva (bħal m'huma sintomi, proċeduri ta' emerġenza);
  - (vi) informazzjoni dwar x'irid isir meta doża waħda jew aktar ma jkunux ittiehdu;
  - (vii) rakkomandazzjoni speċifika biex jiġi kkonsultat it-tabib jew l-ispizjar, kif ikun xieraq, għal kull kjarifika dwar l-użu tal-prodott;
- (e) Deskrizzjoni dwar ir-reazzjonijiet ħżiena li jistgħu jinqalgħu f'sitwazzjoni ta' użu normali tal-prodott mediċinali u, jekk meħtieġ, l-azzjoni li għandha tittiehed f' din is-sitwazzjoni; il-pazjent għandu jiġi mitlub espressivament biex jikkomunika kull reazzjoni ħażina li mhix imsemmija fil-fuljett fl-imballaġ lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħu;



- (f) Referenza ghad-data ta' l-iskadenza indikata fuq it-tikketta, ma':
- (i) twissija kontra l-użu tal-prodott wara dik id-data;
  - (ii) fejn hu xieraq, prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna;
  - (iii) jekk meħtieġ, twissija dwar ċerti sinjali vizibbli ta' deterjorament;
  - (iv) il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva kompluta;
  - (v) l-isem u l-indirizz tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u, fejn japplika, l-isem tar-rappreżentanti mahtura tiegħu fl-Istati Membri;
  - (vi) l-isem u l-indirizz tal-manifattur;
- (g) Id-data ta' meta saret l-aħħar reviżjoni tal-fuljett fl-imballagg.
-