

## Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1084/2003

tat-3 ta' Ġunju 2003

### li jikkonċerna l-eżami tal-varjazzjonijiet tat-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing għal prodotti mediċinali għall-użu uman u prodotti mediċinali veterinarji mogħtija mill-awtorità kompetenti ta' Stat Membru

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kkunsidrat it-Trattat li jstabbilixxi l-Komunità Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li tirrigwardja l-prodotti mediċinali għall-użu uman [1], u partikolarment l-Artikolu 35(1) tagħha,

Wara li kkunsidrat id-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji [2], u partikolarment l-Artikolu 39(1) tagħha,

Billi:

(1) Fid-dawl ta' l-esperjenza prattika fl-applikazzjoni tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 541/95 ta' l-10 ta' Marzu 1995 li jikkonċerna l-eżami tal-varjazzjonijiet tat-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing mogħtija mill-awtorità kompetenti ta' Stat Membru [3], kif emendat bir-Regolament (KE) Nru 1146/98 [4], huwa xieraq li tkun issimplifikata l-proċedura għal-varjazzjoni tat-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing.

(2) Uħud mill-proċeduri stabbiliti fir-Regolament (KE) Nru 541/95 għandhom għalhekk ikunu aġġustati imma mingħajr ma jitbiegħdu mill-prinċipji ġenerali li fuqhom daww il-proċeduri huma bbażati.

(3) B'konsegwenza ta' l-adozzjoni tad-Direttivi 2001/82/KE u 2001/83/KE, li kkodifikaw il-leġislazzjoni tal-Komunità fil-qasam ta' prodotti mediċinali veterinarji u prodotti mediċinali għall-użu uman rispettivament, ir-referenzi għad-disposizzjonijiet ta' dik il-leġislazzjoni għandhom ikunu aġġornati.

(4) Dan ir-Regolament għandu jibqa' japplika wkoll għall-eżami ta' l-applikazzjonijiet għall-varjazzjoni tat-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing mogħtija permezz tad-Direttiva tal-Kunsill 87/22/KEE [5] imhassra bid-Direttiva 93/41/KEE [6].

(5) Huwa xieraq li tkun ipprovduta proċedura ta' notifika simplifikata u mhaffa sabiex ikunu jstgħu

jigu introdotti ċerti tibdiliet zġhar, li ma jaffettwawx il-kwalità, is-sigurtà jew l-effikaċja approvati tal-prodott, mingħajr valutazzjoni minn qabel mill-Istat Membru ta' referenza. B'dana kollu, għal tipi oħrajn ta' varjazzjoni zġhira il-valutazzjoni tad-dokumentazzjoni pprezentata mill-Istat Membru ta' referenza għandha xorta wahda tkun meħtieġa.

(6) Fil-każi meta l-proċedura ta' valutazzjoni tkun miżmuma, l-Istat Membru ta' referenza għandu jivvaluta l-file f'isem l-Istati Membri kollha konċernati sabiex jevita dupplikazzjoni tax-xogħol.

(7) It-tipi varji ta' varjazzjoni zġhira għandhom ikunu kklassifikati skond il-kondizzjonijiet li għandhom ikunu sodisfatti għad-determinazzjoni tal-proċedura li għandha tkun segwita; huwa partikolarment meħtieġ li tingħata definizzjoni eżatta tat-tip ta' varjazzjonijiet zġhar li dwarhom l-ebda valutazzjoni minn qabel m'hi meħtieġa.

(8) Huwa meħtieġ li tkun ikkjarifikata d-definizzjoni ta' "estenzjoni" għal awtorizzazzjoni ta' marketing, għalkemm għandu jibqa' possibbli li tkun ipprezentata applikazzjoni separata u shiħa għall-awtorizzazzjoni tal-marketing għal prodott mediċinali li diġà jkun gie awtorizzat, imma taht isem differenti u b'sommarju differenti tal-karatteristiċi tal-prodott.

(9) Huwa xieraq li l-awtoritajiet nazzjonali ta' l-Istati Membri ta' referenza jkunu mħollija li jnaqqsu l-perjodu ta' valutazzjoni f'każi urġenti jew li jtawluh fil-każ ta' varjazzjoni maġġura li tinvolvi tibdil importanti.

(10) Il-qafas taż-żmien għall-proċedura li għandha tkun segwita meta l-awtorità kompetenti timponi restrizzjoni urġenti tas-sigurtà għandu jkun ikkjarifikat.

(11) Aktar kjarifika għandha tkun introdotta fir-rigward tar-revizjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi ta' prodott, l-ittikkettjar u l-fuljett/l-insert tal-pakkett; b'dana kollu l-proċeduri stabbiliti f'dan ir-Regolament m'għandhomx japplikaw għal tibdil fit-tikkettjar jew fil-fuljett/l-insert tal-pakkett li ma jkunx b'konsegwenza ta' tibdil fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

(12) Għall-fini ta' ċarezza, huwa xieraq li jkun mibdul ir-Regolament (KE) Nru 541/95.

(13) Il-mizuri previsti f'dan ir-Regolament huma bi qbil ma l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Prodotti Mediċinali għall-Użu Uman u tal-Kumitat Permanenti ta' Prodotti Mediċinali Veterinarji,

#### ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

##### Artikolu 1

##### Il-materja tas-suġġett

Dan ir-Regolament jistabbilixxi l-proċedura għall-eżaminazzjoni tan-notifika ta' u ta' l-applikazzjonijiet għal varjazzjonijiet għat-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing ta' prodotti mediċinali li kienu ġew meqjusa fil-kamp ta' l-applikazzjoni tad-Direttiva 87/22/KEE, ta' prodotti mediċinali li jkunu bbenefikaw mill-proċeduri ta' rikonoxximent reċiproku stabbiliti fl-Artikoli 17, 18 u 28(4) tad-Direttiva 2001/83/KE jew ta' l-Artikoli 21, 22 u 32(4) tad-Direttiva 2001/82/KE, u l-prodotti mediċinali li jkunu riferuti għall-proċeduri stabbiliti fl-Artikoli 32, 33 u 34 tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikoli 36, 37 u 38 tad-Direttiva 2001/82/KE.

##### Artikolu 2

##### Kamp ta' applikazzjoni

Dan ir-Regolament m'għandux japplika għal:

(a) l-estenzjonijiet ta' l-awtorizzazzjonijiet tal-marketing li jissodisfaw il-kondizzjonijiet stabbiliti fl-Anness II ta' dan ir-Regolament;

(b) it-trasferimenti ta' awtorizzazzjoni ta' marketing lejn detentur ġdid;

(ċ) it-tibdil fil-limitu massimu ta' residwu kif definit fl-Artikolu 1(1)(b) tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90 [7].

L-estenzjonijiet imsemmija fil-punt (a) ta' l-ewwel paragrafu għandhom ikunu eżaminati b'konformità mal-proċedura msemmija fl-Artikolu 17 tad-Direttiva 2001/83/KE u fl-Artikolu 21 tad-Direttiva 2001/82/KE.

##### Artikolu 3

##### Definizzjonijiet

Għall-iskopijiet ta' dan ir-Regolament dawn id-definizzjonijiet li ġejjin għandhom japplikaw:

1. "Varjazzjoni tat-termini ta' l-awtorizzazzjoni ta' marketing" tfisser:

(a) għall-prodotti mediċinali ntizi għal użu uman:

emenda għall-kontenuti tad-dokumenti msemmija fl-Artikoli 8 sa 12 tad-Direttiva 2001/83/KE;

(b) għall-prodotti mediċinali veterinarji:

emenda għall-kontenuti tad-dokumenti msemmija fl-Artikoli 12 sa 15 tad-Direttiva 2001/82/KE.

2. "Varjazzjoni żgħira" tat-Tip IA jew tat-Tip IB tfisser varjazzjoni elenkata fl-Anness I li tissodisfa l-kondizzjonijiet stabbiliti hemmhekk.

3. "Varjazzjoni maġġuri" tat-Tip II tfisser varjazzjoni li ma tistax tkun meqjusa bħala varjazzjoni żgħira jew estenzjoni ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing.

4. "Stat Membru ta' referenza" ifisser l-Istat Membru li, għal prodott mediċinali partikolari, ikun iproduċa rapport ta' valutazzjoni li jservi bħala l-bażi għall-proċeduri msemmija fl-Artikolu 1 jew alternattivament l-Istat Membru magħżul f'dan ir-rigward mid-detentur ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing bil-għan ta' l-applikazzjoni ta' dan ir-Regolament.

5. "Restrizzjoni urġenti tas-sigurtà" tfisser bidla transitorja għall-informazzjoni tal-prodott li tikkoncerna partikolarment wiehed jew aktar mill-oġġetti li ġejjin fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, l-indikazzjonijiet, il-posoloġija, il-kontra-indikazzjonijiet, it-twissijiet, l-ispeċi mmirata u l-perjodu tat-tneħħija, minhabba informazzjoni ġdida li jkollha effett fuq l-użu b'sigurezza tal-prodott mediċinali.

##### Artikolu 4

Proċedura tan-notifika għal varjazzjonijiet żgħar tat-tip IA

1. Fir-rigward ta' varjazzjonijiet żgħar tat-tip IA, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ id-detentur) għandu jippreżenta simultanjament lill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri ta' fejn il-prodott mediċinali jkun ġie awtorizzat, notifika akkompanjata bi:

(a) id-dokumenti kollha meħtieġa inkluzi dawk emendati bħala riżultat tal-varjazzjoni;

(b) lista ta' l-Istati Membri kkonċernati u indikazzjoni ta' l-Istat Membru ta' referenza għall-prodott mediċinali li jkun qed jiġi kkunsidrat;

(ċ) il-mizati rilevanti li hemm previsti fir-regoli nazzjonali applikabbli fl-Istati Membri kkonċernati.

2. Notifika għandha tikkoncerna biss varjazzjoni waħda tat-tip IA. Meta diversi varjazzjonijiet tat-tip IA għandhom isiru għat-termini ta' awtorizzazzjoni tal-marketing singola, notifika separata għandha tkun

ipprezentata fir-rigward ta' kull varjazzjoni tat-tip IA mitluba; kull notifika bhal din għandha wkoll ikun fiha referenza għan-notifiki l-oħrajn.

3. B' deroga mill-paragrafu 2, meta varjazzjoni tat-tip IA għal awtorizzazzjoni tal-marketing twassal għall-varjazzjonijiet konsegwenzjali tat-tip IA, notifika singola tista' tkopri l-varjazzjonijiet kollha bhal dawn. In-notifika singola għandha jkollha deskrizzjoni tar-relazzjoni bejn dawn il-varjazzjonijiet konsegwenzjali tat-tip IA.

4. Meta varjazzjoni teħtieġ reviżjoni konsegwenzjali tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tal-ittikkettjar u tal-fuljett/l-insert tal-pakkett, din għandha tkun meqjusa bħala parti mill-varjazzjoni.

5. Jekk in-notifika tissodisfa il-htigiet stabbiliti fil-paragrafi 1 sa 4, l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandhom fi żmien 14-il jum wara li jirċievu n-notifika jirrikonoxxu l-validità ta' din in-notifika u għandhom jinformaw lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn konċernati u lid-detentur kif xieraq.

Kull awtorità kompetenti konċernata għandha, meta meħtieġ, taġġorna l-awtorizzazzjoni tal-marketing li tkun ingħatat skond l-Artikolu 6 tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikolu 5 tad-Direttiva 2001/82/KE.

## Artikolu 5

Proċedura tan-notifika għal varjazzjonijiet zġhar tat-tip IB

1. Fir-rigward ta' varjazzjonijiet zġhar tat-tip IB, id-detentur għandu jipprezenta simultanjament lill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri ta' fejn il-prodott mediċinali jkun ġie awtorizzat, in-notifika akkompanjata bi:

(a) id-dokumenti kollha meħtieġa, inklużi dawk emendati bħala riżultat tal-varjazzjoni;

(b) lista ta' l-Istati Membri konċernati u indikazzjoni ta' l-Istat Membru ta' referenza għall-prodott mediċinali li jkun qed jiġi kkunsidrat;

(ċ) il-miżati rilevanti li hemm previsti fir-regoli nazzjonali applikabbli fl-Istati Membri konċernati.

2. Notifika għandha tikkonċerna biss varjazzjoni waħda tat-tip IB. Meta diversi varjazzjonijiet tat-tip IB għandhom isiru għat-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing singola, notifika separata għandha tkun ipprezentata fir-rigward ta' kull varjazzjoni tat-tip IB mitluba; kull notifika bhal din għandha wkoll ikun fiha referenza għan-notifiki l-oħrajn.

3. B' deroga mill-paragrafu 2, meta varjazzjoni tat-tip IB għal awtorizzazzjoni tal-marketing twassal għall-varjazzjonijiet konsegwenzjali tat-tip IA jew tat-tip IB, notifika singola tat-tip IB tista' tkopri l-varjazzjonijiet konsegwenzjali kollha bhal dawn. In-notifika singola għandha jkollha deskrizzjoni tar-relazzjoni bejn dawn il-varjazzjonijiet konsegwenzjali tat-tip I.

4. Meta varjazzjoni teħtieġ reviżjoni konsegwenzjali tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, ta' l-ittikkettjar u tal-fuljett/l-insert tal-pakkett, din għandha tkun meqjusa bħala parti mill-varjazzjoni.

5. Jekk in-notifika tissodisfa l-htigiet kollha stabbiliti fil-paragrafi 1 sa 4, l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha tikkonferma li rċeviet notifika valida u għandha tibda l-proċedura stabbilita fil-paragrafi 6 sa 11.

6. Jekk, fi żmien 30 jum mid-data tal-konferma tal-wasla ta' notifika valida l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza ma tkunx bagħtet lid-detentur l-opinjoni tagħha li hemm prevista fil-paragrafu 8, il-varjazzjoni notifikata għandha tkun meqjusa bħala li ġiet aċċettata mill-awtoritajiet kompetenti kollha ta' l-Istati Membri konċernati.

L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha tinforma lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn ta' l-Istati Membri konċernati b'dan.

7. Kull awtorità kompetenti konċernata għandha, meta meħtieġ, taġġorna l-awtorizzazzjoni tal-marketing li tkun ingħatat permezz ta' l-Artikolu 6 tad-Direttiva 2001/83/KE jew ta' l-Artikolu 5 tad-Direttiva 2001/82/KE.

8. Meta l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza hija ta' l-opinjoni li n-notifika ma tistax tkun aċċettata, hi għandha, matul il-perjodu msemmi fil-paragrafu 6, tinforma lid-detentur li jkun ipprezenta n-notifika, waqt li tistqarr il-baži li fuqhom l-opinjoni tagħha tkun ibbazata.

9. Fi żmien 30 jum minn meta jirċievi l-opinjoni msemmija fil-paragrafu 8, id-detentur jista' jemenda n-notifika sabiex jiehu akkont xieraq tal-baži stabbiliti fl-opinjoni. F'dak il-każ id-disposizzjonijiet tal-paragrafi 6 u 7 għandhom japplikaw għan-notifika emendata.

10. Jekk id-detentur ma jemendax in-notifika, in-notifika għandha tkun meqjusa bħala li ġiet miċhuda. L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha minnufih tinforma lid-detentur u lill-awtoritajiet kompetenti ikkonċernati l-oħrajn kif xieraq.

11. Fi żmien 10 ijiem mill-forniment ta' l-informazzjoni msemmija fil-paragrafu 10, l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri konċernati

jew id-detentur jistgħu jirreferu l-kwistjoni lill-Aġenzija għall-applikazzjoni ta' l-Artikolu 35(2) tad-Direttiva 2001/83/KE jew ta' l-Artikolu 39(2) tad-Direttiva 2001/82/KE.

## Artikolu 6

Proċedura ta' l-approvazzjoni għal varjazzjonijiet maġġuri tat-tip II

1. Fir-rigward ta' varjazzjonijiet maġġuri tat-tip II, id-detentur għandu jippreżenta simultanjament lill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri ta' fejn il-prodott mediċinali jkun ġie awtorizzat, applikazzjoni akkompanjata bi:

(a) il-partikolaritajiet rilevanti u d-dokumenti ta' sostenn imsemmija fl-Artikoli 8 sa 12 tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikoli 12 sa 15 tad-Direttiva 2001/82/KE;

(b) id-data ta' sostenn li jirrigwardaw il-varjazzjoni li tkun saret applikazzjoni dwarha;

(ċ) id-dokumenti kollha emendati bħala riżultat ta' l-applikazzjoni;

(d) addendum għal jew aġġornament tar-rapporti/deskrizzjonijiet/sommarji eżistenti ta' l-esperti sabiex jittiehed kont tal-varjazzjoni li tkun saret applikazzjoni dwarha;

(e) lista ta' l-Istati Membri kkonċernati bl-applikazzjoni għall-varjazzjoni maġġuri tat-tip II u indikazzjoni ta' l-Istat Membru ta' referenza għall-prodott mediċinali li jkun qed jiġi kkunsidrat;

(f) il-mizati rilevanti li hemm previsti fir-regoli nazzjonali applikabbli fl-Istati Membri kkonċernati.

2. Applikazzjoni għandha tikkonċerna biss varjazzjoni waħda tat-tip II. Meta diversi varjazzjonijiet tat-tip II għandhom isiru għat-termini ta' awtorizzazzjoni tal-marketing singola, notifika separata għandha tkun ippreżentata fir-rigward ta' kull varjazzjoni miluba; kull notifika bħal din għandha wkoll ikun fiha referenza għall-applikazzjonijiet l-oħrajn.

3. B'deroga mill-paragrafu 2, meta varjazzjoni tat-tip II twassal għall-varjazzjonijiet konsegwenzjali, applikazzjoni singola tista tkopri l-varjazzjonijiet kollha bħal dawn. L-applikazzjoni singola għandha jkollha deskrizzjoni tar-relazzjoni bejn dawn il-varjazzjonijiet konsegwenzjali.

4. Meta varjazzjoni tehtieg reviżjoni konsegwenzjali tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, ta' l-ittikkettjar u tal-fuljett/l-insert tal-pakkett, din għandha tkun meqjusa bħala parti mill-varjazzjoni.

5. Jekk applikazzjoni tissodisfa l-htigiet stabbiliti fil-paragrafi 1 sa 4, l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri kkonċernati għandhom minnufih jinnotifikaw lill-awtorità kompetenti ta' l-Istati Membri ta' referenza rigward il-wasla ta' l-applikazzjoni valida.

6. L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha tinforma lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn ta' l-Istati Membri kkonċernati u lid-detentur bid-data tal-bidu tal-proċedura stabbilita fil-paragrafi 7 sa 13.

7. Fi żmien 60 jum mill-bidu tal-proċedura, l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha tipprepara rapport ta' valutazzjoni u abbozz ta' deċiżjoni li għandhom ikunu indirizzati lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn kkonċernati.

Dan il-perjodu jista' jkun imnaqqas skond il-htieġa ta' l-urġenza tal-kwistjoni, partikolarment għal kwistjonijiet tas-sigurtà.

Dan il-perjodu jista' jkun estiż sa 90 jum għal-varjazzjonijiet li jikkonċernaw tibdil lil jew żidiet ma l-indikazzjonijiet terapewtiċi.

Dan il-perjodu għandu jkun estiż sa 90 jum għall-varjazzjonijiet li jikkonċernaw bidla lil jew zieda ma' speċi mmirati li ma jipproduċux ikel.

8. Fil-perjodi stabbiliti fil-paragrafu 7, l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza tista' titlob lid-detentur biex jipprovdri informazzjoni supplimentari fil-limiti ta' żmien stabbilit minn dik l-awtorità kompetenti. Il-proċedura għandha tkun sospiża sa dak iż-żmien li fih l-informazzjoni supplimentari tkun ġiet fornuta. F'dan il-każ, il-perjodi stabbiliti fil-paragrafu 7 jistgħu jkunu estiżi għal perjodu iehor li għandu jkun iddeterminat mill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza.

L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha tinforma lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn kkonċernati.

9. Fi żmien 30 jum mill-wasla ta' l-abbozz tad-deċiżjoni u r-rapport ta' valutazzjoni, l-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn ta' l-Istati Membri kkonċernati għandhom jirrikonoxxu l-abbozz tad-deċiżjoni u jinfurmaw lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza b'dan.

L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha taghlaq il-proċedura u għandha tinforma lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn kkonċernati u lid-detentur kif xieraq.

10. Kull awtorità kompetenti kkonċernata għandha, meta mehtieg, temenda l-awtorizzazzjoni tal-marketing kkonċernata li tkun ingħatat skond l-Artikolu 6 tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikolu 5 tad-

Direttiva 2001/82/KE b'konformità ma' l-abbozz tad-deċiżjoni imsemmi fil-paragrafu 9.

11. Deċiżjonijiet li jikkoncernaw varjazzjonijiet relatati ma' kwistjonijiet ta' sigurtà għandhom ikunu mplementati f'qafas ta' żmien kif miftiehem bejn l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza u d-detentur b'konsultazzjoni ma' l-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn ta' l-Istati Membri konċernati.

12. Jekk matul il-perjodu stabbilit fil-paragrafu 9, rikonoxximent reċiproku minn waħda jew aktar awtoritajiet kompetenti ta' l-abbozz tad-deċiżjoni ta' l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza ma jkunx possibbli, il-proċedura msemmija fl-Artikolu 35(2) tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikolu 39(2) tad-Direttiva 2001/82/KE għandha tapplika.

13. Fi żmien 10 ijiem mit-tmien tal-proċedura msemmija fil-paragrafu 8 u fil-każ ta' meta l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri konċernati mill-applikazzjoni huma ta' l-opinjoni li l-varjazzjoni ma tistax tkun aċċettata, id-detentur jista' jirreferi l-kwistjoni lill-Aġenzija għall-applikazzjoni ta' l-Artikolu 35(2) tad-Direttiva 2001/83/KE jew ta' l-Artikolu 39(2) tad-Direttiva 2001/82/KE.

#### Artikolu 7

##### Vaċċini ta' l-influenza umani

1. Fir-rigward tal-varjazzjonijiet tat-termini ta' l-awtorizzazzjonijiet tal-marketing għall-vaċċini ta' l-influenza umani, il-proċedura stabbilita fil-paragrafi 2 sa 5 għandha tapplika.

2. Fi żmien 30 jum wara d-data tal-bidu tal-proċedura, l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha tipprepara rapport ta' valutazzjoni fuq il-bażi tad-dokumenti ta' kwalità imsemmija fil-Modulu 3 ta' l-Anness I tad-Direttiva 2001/83/KE u abbozz tad-deċiżjoni li għandu jkun indirizzat lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn konċernati.

3. Fil-perjodu stabbilit fil-paragrafu 2, l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza tista titlob lid-detentur biex jipprovdi informazzjoni supplementari. Hi għandha tinforma lill-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn ta' l-Istati Membri konċernati.

4. Fi żmien 12-il jum minn meta jirċievu l-abbozz tad-deċiżjoni u r-rapport ta' valutazzjoni, l-awtoritajiet kompetenti l-oħrajn ta' l-Istati Membri konċernati għandhom jirrikonoxxu l-abbozz tad-deċiżjoni u jinfurmaw lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza b'dan.

5. Id-data klinika u, meta xieraq, id-data li tikkoncerna l-istabbiltà tal-prodott mediċinali, għandhom ikunu indirizzati mid-detentur lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza u lill-awtoritajiet

kompetenti l-oħrajn ta' l-Istati Membri konċernati, mhux aktar tard minn 12-il jum li jseguw t-tmien tal-limitu ta' żmien stabbilit fil-paragrafu 4.

L-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru ta' referenza għandha tivvaluta din id-data u tabbozza deċiżjoni finali fi żmien 7 ijiem minn meta tirċievi d-data. L-awtoritajiet kompetenti konċernati l-oħrajn għandhom jirrikonoxxu l-abbozz tad-deċiżjoni finali u, fi żmien 7 ijiem minn meta jirċievu l-abbozz tad-deċiżjoni finali, jadottaw deċiżjoni b'konformità ma' l-abbozz tad-deċiżjoni finali.

6. Jekk, fil-kors tal-proċedura stabbilita fil-paragrafi 2 sa 5, l-awtorità kompetenti tqajjem kwistjoni dwar is-saħha pubblika li hija tikkunsidra li timponi ostakolu għar-rikonoxximent reċiproku tad-deċiżjoni li għandha tittiehed, il-proċedura msemmija fl-Artikolu 35(2) tad-Direttiva 2001/83/KE għandha tapplika.

#### Artikolu 8

##### Sitwazzjoni pandemika fir-rigward ta' mard uman

Fil-każ ta' sitwazzjoni pandemika fir-rigward tal-virus ta' l-influenza umana, rikonoxxuta debitament mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħha jew mill-Komunità fil-kwadru tad-Deċiżjoni Nru 2119/98/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill [8], l-awtoritajiet kompetenti jistgħu eċċezzjonalment u temporanjament jikkunsidraw il-varjazzjoni fit-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing għall-vaċċini ta' l-influenza umani bhala aċċettati wara li applikazzjoni tkun waslet u qabel it-tmien tal-proċedura stabbilita fl-Artikolu 7. B'dana kollu, data shiha dwar is-sigurtà klinika u l-effikacija jistgħu jkunu pprezentati matul din il-proċedura.

Fil-każ ta' sitwazzjoni pandemika fir-rigward ta' mard uman apparti milli l-virus ta' l-influenza umana, l-ewwel paragrafu u l-Artikolu 7 jista' jkun applikat mutatis mutandis.

#### Artikolu 9

##### Restrizzjonijiet urġenti tas-sigurtà

1. Jekk id-detentur, fil-każ ta' riskju għas-saħha pubblika jew ta' l-annimali, jiehu restrizzjonijiet urġenti tas-sigurtà, hu/hi għandhom minnufih jinformaw lill-awtoritajiet kompetenti dwar dan. Jekk l-awtoritajiet kompetenti ma jkunux qajmu l-ebda oġġezzjoni fi żmien 24 siegħa mill-wasla ta' dik l-informazzjoni, ir-restrizzjonijiet urġenti tas-sigurtà għandhom ikunu meqjusa bhala li ġew aċċettati.

Ir-restrizzjoni urġenti tas-sigurtà għandha tkun implimentata f'perjodu ta' żmien, kif mifthiem ma' l-awtoritajiet kompetenti.

Il-varjazzjoni korrespondenti ta' l-applikazzjoni li tirrifletti r-restrizzjoni urġenti tas-sigurtà għandha

tkun ipprezentata immedjatament u fi kwalunkwe każ mhux aktar tard minn 15-il jum wara l-bidu tar-restrizzjoni urġenti tas-sigurtà, lill-awtoritajiet kompetenti għall-applikazzjoni tal-proċeduri stabbiliti fl-Artikolu 6.

2. Meta l-awtoritajiet kompetenti jimponi restrizzjonijiet urġenti tas-sigurtà fuq id-detentur, id-detentur għandu jkun obbligat li jipprezenta applikazzjoni għal varjazzjoni li għandha tiehu kont tar-restrizzjonijiet tas-sigurtà imposti mill-awtoritajiet kompetenti.

Ir-restrizzjoni urġenti tas-sigurtà għandha tkun implementata f'perjodu qafas ta' żmien, kif mifthiem ma' l-awtoritajiet kompetenti.

L-applikazzjoni għall-varjazzjoni korrespondenti li tirrifletti r-restrizzjoni urġenti tas-sigurtà, inkluża d-dokumentazzjoni xierqa bħala sostenn tal-bidla, għandha tkun ipprezentata immedjatament u fi kwalunkwe każ mhux aktar tard minn 15-il jum wara l-bidu tar-restrizzjoni urġenti tas-sigurtà, lill-awtoritajiet kompetenti għall-applikazzjoni tal-proċeduri stabbiliti fl-Artikolu 6.

Dan il-paragrafu huwa mingħajr preġudizzju għall-Artikolu 36 tad-Direttiva 2001/83/KE u l-Artikolu 40 tad-Direttiva 2001/82/KE.

Artikolu 10

Thassir

Ir-Regolament (KE) Nru 541/95 huwa mhassar.

Ir-riferenzi għar-Regolament imhassar għandhom jinftiehem bħala riferenza għal dan ir-Regolament.

Artikolu 11

Dan ir-Regolament għandu jidhol fis-seħh fil-ghoxrin jum ta' wara dak tal-pubblikazzjoni tiegħu fil-Ġurnal Uffiċjali ta' l-Unjoni Ewropea.

Għandu jkun japplika mill-1 ta' Ottubru 2003.

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

Magħmul fi Brussel, fit-3 ta' Ġunju 2003.

Għall-Kummissjoni

Erkki Liikanen

Membru tal-Kummissjoni

[1] ĠU L 311, tat-28.11.2001, pġ. 67.

[2] ĠU L 311, tat-28.11.2001, pġ. 1.

[3] ĠU L 55, tal-11.3.1995, pġ. 7.

[4] ĠU L 159, tat-3.6.1998, pġ. 31.

[5] ĠU L 15, tas-17.1.1987, pġ. 38.

[6] ĠU L 214, ta' 1-24.8.1993, pġ. 40.

[7] ĠU L 224, tat-18.8.1990, pġ. 1.

[8] ĠU L 268, tat-3.10.1998, pġ. 1.

## ANNEX I

### LISTA U KONDIZZJONIJET GĦAL VARJAZZJONIJET ŻĠĦAR (IT-TIP IA U IB) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MARKETING KIF REFERUTA FL-ARTIKOLI 3 SA 5

#### Stqarrijiet introdutturji

It-titoli tal-varjazzjonijiet huma numerati u s-subkategoriji dipinti b'ittri u numri fil-font iżgħar. Il-kondizzjonijiet meħtieġa għal varjazzjoni partikolari sabiex issegwi l-proċedura jew tat-tip IA jew tat-tip IB huma speġagati għal kull subkategorija u elenkati taħt kull varjazzjoni.

Sabiex ikunu koperti xi tibdiliet oħrajn, huwa meħtieġ li jkunu pprezentati applikazzjonijiet għal varjazzjonijiet konsegwenzjali jew paralleli, li jistgħu jkunu marbuta mal-bidla li tkun saret applikazzjoni dwarha, fl-istess żmien u sabiex kjarament tiddekrivi r-relazzjoni bejn dawn il-varjazzjonijiet.

Għan-notifiki li jinkludu ċertifikat ta' l-adattabilità mill-farmakopeja Ewropea u meta l-varjazzjoni tikkonċerna d-dossier ipprezentat għaċ-ċertifikat, id-dokumentazzjoni meħtieġa għal din il-bidla għandha tkun ipprezentata lid-Direttorat Ewropw għall-Kwalità tal-Mediċini (EDQM/DEKM). Jekk iċ-ċertifikat ikun revedut b'segwiment ta' l-evalwazzjoni ta' din il-bidla, kwalunkwe awtorizzazzjoni tal-marketing konċernata għandha tkun aġġornata. F'ħafna każi dan jista' jsir permezz ta' notifika tat-tip IA.

Prodott mediċinali bioloġiku huwa prodott, li s-sustanza attiva tiegħu hija sustanza bioloġika. Sustanza bioloġika hija sustanza li hija prodotta bi jew estratta minn sorsi bioloġiċi u li għaliha ġemgħa ta' testijiet fiziko-kemikali-bioloġiċi u l-produzzjoni tal-proċess u tal-kontroll tagħha huma meħtieġa għall-karatterizzazzjoni tagħha u għad-determinazzjoni tal-kwalità tagħha.

Bħala rizultat, dawn li ġejjin għandhom ikunu meqjusa bħala prodotti mediċinali bioloġiċi:

prodotti medicinali immunologici u prodotti medicinali akwistat minn demm uman u plazma umana kif definiti fl-Artikoli 1(4) u 1(10) tad-Direttiva 2001/83/KE, rispettivamente; prodotti veterinarji immunologici kif definiti fl-Artikolu 1(7) tad-Direttiva 2001/82/KE; prodotti medicinali li jidhlu fl-iskop tal-parti A ta' l-Anness tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/03 [1]; prodotti medicinali ta' terapija avvanzata kif definiti fil-parti IV ta' l-Anness I tad-Direttiva 2001/83/KE.

Bidla fil-proċess tal-manifattura ta' komponent mhux-protejnaceju minhabba l-introduzzjoni sussegwenti ta' pass biotekniku jista' jsir b'konformità mad-disposizzjonijiet tal-varjazzjonijiet tat-tip I Nru 15 jew Nru 21 kif xieraq. Din il-varjazzjoni speċifika hija mingħajr preġudizzju għall-varjazzjonijiet l-oħrajn elenkati f' dan l-Anness jistgħu jkunu applikati f' dan il-kuntest partikolari. Introduzzjoni ta' komponent protejnaceju akkwistat permezz ta' proċess bioteknoloġiku elenkat fil-parti A ta' l-Anness tar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/93 fi prodott medicinali li jidhol fl-iskop ta' l-imsemmi Regolament. Il-leġislazzjoni tal-Komunità applikabbli għal gruppi speċifiċi tal-prodotti [2] jehtieg li jkun hemm konformità magħha.

Ma hemm l-ebda hteġa ta' notifika lejn l-awtoritajiet kompetenti ta' monografu aġġornat tal-farmakopeja Ewropea jew ta' farmakopeja nazzjonali ta' Stat Membru fil-każ li konformità mal-monografu aġġornat tkun implimentata fi żmien 6 xhur mill-pubblikazzjoni tiegħu u referenza ssir għall-"edizzjoni kurrenti" fid-dossier ta' prodott medicinali awtorizzat.

Għall-iskopijiet ta' dan id-dokument, il-proċedura tat-test għandha l-istess tifsira bħal proċedura analitika u l-limiti għandhom l-istess tifsira bħal kriterja aċċettata.

Il-Kummissjoni, b'konsultazzjoni mal-Istati Membri, l-Aġenzija u l-partijiet interessati, għandha thejji u tippubblika linji ta' gwida dwar id-dokumentazzjoni li għandha tkun ipprezentata.

Titolu ta' varjazzjonijiet/kondizzjonijiet li għandhom ikunu mwettqa | Tip |

||

1. Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing | IA |

Kondizzjonijiet: Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing għandu jibqa' l-istess entità legali. ||

2. Tibdil fl-isem tal-prodott medicinali | IB |

Kondizzjonijiet: L-ebda konfużjoni ma' l-ismijiet ta' prodotti medicinali eżistenti jew ma (INN). L-isem internazzjonali mhux-proprietarju ||

3. Tibdil fl-isem tas-sustanza attiva | IA |

Kondizzjonijiet: Is-sustanza attiva għandha tibqa' l-istess. ||

4. Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz ta' manifattur tas-sustanza attiva meta l-ebda ċertifikat tal-Farmakopeja Ewropea dwar l-adattabilità ma jkun disponibbli | IA |

Kondizzjonijiet: Is-sit tal-manifattura għandu jibqa' l-istess. ||

5. Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz tal-manifattur tal-prodott finali | IA |

Kondizzjonijiet: Is-sit tal-manifattura għandu jibqa' l-istess. ||

6. Tibdil fil-Kodiċi ATC ||

(a)Prodotti medicinali intizi għal użu uman | IA |

Kondizzjonijiet: Tibdil wara l-ghoti ta' jew emenda għall-kodiċi ATC mill-WHO. ||

(b)Prodotti medicinali veterinarji | IA |

Kondizzjonijiet: Tibdil wara l-ghoti ta' jew emenda għall-kodiċi ATC, kodiċi Vet. ||

7. Tibdil jew zieda mas-sit tal-manifattura għal parti ta' jew għall-proċess kollu fil-manifattura tal-prodott finali ||

(a)Ippakkjar sekondarju għat-tipi kollha ta' għamliet farmaċewtiċi | Kondizzjonijiet: 1, 2 (ara hawn taht) | IA |

(b)Is-sit ta' l-ippakkjar primarju || |

1. Għamliet farmaċewtiċi solidi, e.ż. pilloli u kapsoli | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 5 | IA |

2. Għamliet farmaċewtiċi semi-solidi jew likwidi | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 5 | IB |

3. Għamliet farmaċetiċi likwidi (sospensjonijiet, emulsjonijiet) | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5 | IB |

(ċ)L-operazzjonijiet l-oħrajn kollha tal-manifattura apparti milli r-rilaxx tal-lott | Kondizzjonijiet: 1, 2, 4, 5 | IB |

Kondizzjonijiet: 1. Spezzjoni sodisfaċenti matul l-ahħar tliet snin minn servizz ta' spezzjoni ta' wiehed mill-Istati Membri taż-ŻEE jew ta' pajjiż meta l-prattika ta' l-operazzjoni tajba tal-manifattura (GMP), ftehim reċiproku ta' rikonoxximent (MRA) ikun jeżisti bejn il-pajjiż kkonċernat u l-UE. 2. Is-sit awtorizzat kif xieraq (sabiex jimmanifattura l-għamla

farmaċewtika jew il-prodott konċernat).3.Il-prodott konċernat ma jkunx prodott sterili.4.L-iskema tal-validazzjoni hija disponibbli jew validazzjoni tal-manifattura fis-sit il-ġdid tkun ġiet imwettqa b'suċċess b'konformità mal-protokoll kurrenti ta' mill-anqas tliet lottijiet tal-iskala tal-produzzjoni.5.Il-prodott konċernat ma jkunx prodott mediċinali bioloġiku. ||

8.Tibdil fl-arranġamenti tar-rilaxx tal-lott u l-ittejtjar tal-kontroll tal-kwalità tal-prodott finali ||

(a)Tibdil jew zieda tas-sit ta' fejn isehh il-kontroll/l-ittejtjar tal-lott | Kondizzjonijiet: 2, 3, 4 (ara hawn taht) | IA |

(b)Tibdil jew zieda tal-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott || |

1.Ma jinkludix il-kontroll/ir-rilaxx tal-lott | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IA |

2.Jinkludi l-kontroll/ir-rilaxx tal-lott | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IA |

Kondizzjonijiet: 1.Il-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott għandu jkun lokalizzat fiż-ŻEE.2.Is-sit huwa awtorizzat kif xieraq.3.Il-prodott mhux prodott mediċinali bioloġiku.4.Il-metodu tat-trasferiment minn sit qadim għal wiehed ġdid jew it-test ġdid tal-laboratorju jkun twettaq b'suċċess. ||

9.It-thassir tas-sit tal-manifattura (inkluż għal sustanza attiva, intermedja jew prodott finali, is-sit tal-ippakkjar, il-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott, is-sit ta' fejn isehh il-kontroll tal-lott) | IA |

Kondizzjonijiet: Xejn || |

10.Tibdil zghir fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva | IB |

Kondizzjonijiet: 1.L-ebda tibdil fil-profil ta' l-impurità kwalitattiva u kwantitattiva jew fil-proprietajiet fiżiko-kemikali.2.Is-sustanza attiva ma tkunx sustana bioloġika.3.Ir-rotta sinentika tibqa' l-istess, i.e. l-intermedji jibqgħu l-istess. Fil-każ ta' prodotti mediċinali minn hxejjex aromatiċi, is-sorsi ġeografika, il-produzzjoni tas-sustanza u r-rotta tal-manifattura jibqgħu l-istess. ||

11.Tibdil fid-daqs tal-lott ta' sustanza attiva jew intermedja ||

(a)Sa 10 darbiet imqabbel mad-daqs originali tal-lott approvat fl-ghoti ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 (ara hawn taht) | IA |

(b)Tnaqqis fl-iskala | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5 | IA |

(ċ)Aktar minn 10 darbiet imqabbel mad-daqs originali tal-lott approvat fl-ghoti ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Xi kambjamenti fil-metodi tal-manifattura huma dawk biss kif neċessitati bit-tkabbir ta' l-operazzjoni, e.g. użu ta' makkinarju ta' daqs akbar.2.Ir-riżultati tat-test ta' mill-anqas żewġ lottijiet skond l-ispeċifikazzjonijiet għandhom ikunu disponibbli għad-daqs proponut tal-lott.3.Is-sustanza attiva ma tkunx sustana bioloġika.4.Il-kambjament ma jaffetwax ir-riproduċibbiltà tal-proċess.5.Il-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura jew minhabba thassib ta' l-istabbiltà. ||

12.Tibdil fl-ispeċifikazzjoni ta' sustanza attiva jew tal-bidu ta' materjal/intermedju/reagent użat fil-proċess tal-manifattura ta' sustanza attiva ||

(a)Issikkar tal-limiti ta' l-ispeċifikazzjonijiet | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IA |

Kondizzjonijiet: 2, 3 | IB |

(b)Zieda ta' parametru ta' test ġdid ma l-ispeċifikazzjoni ta': || |

1.Sustanza attiva | Kondizzjonijiet: 2, 4, 5 | IB |

2.Materjal/intermedju/reagent tal-bidu użat fil-proċess tal-manifattura ta' sustanza attiva | Kondizzjonijiet: 2, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għar-reviżjoni ta' limiti ta' l-ispeċifikazzjonijiet (e.g. magħmula matul il-proċedura għall-awtorizzazzjoni tal-marketing jew ta' proċedura ta' varjazzjoni tat-Tip II).2.Il-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura.3.Xi kambjament għandu jkun fi hdan il-medda tal-limiti kurrenti approvati.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b'metodu ġdid.5.Is-sustanza attiva ma tkunx sustana bioloġika. |

13.Tibdil fil-proċedura tat-test ta' sustanza attiva jew tal-bidu ta' materjal, intermedju, jew reagent użat fil-proċess tal-manifattura ta' sustanza attiva ||

(a)Tibdil zghir fil-proċedura tat-test approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 5 (ara hawn taht) | IA |

(b)Tibdiliet oħrajn tal-proċedura tat-test, inkluża t-tibdil jew iż-zieda ta' proċedura tat-test | Kondizzjonijiet: 2, 3, 4, 5 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Il-metodu ta' l-analiżi għandu jibqa' l-istess (e.ż. kambjament fit-tul tal-kolonna jew



tat-temperatura, imma mhux differenti ta' kolonna jew metodu); l-ebda impuritajiet godda ma huma misjuba.2.Studji xierqa tal-(ri-)validazzjoni kienu twettqu b'konformità mal-linji ta' gwida rilevanti.3.Ir-riżultati tal-validazzjoni tal-metodu juru proċedura ġdida tat-test li tkun mill-anqas ekwivalenti għall-proċedura preċedenti.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b'metodu ġdid.5.Is-sustanza attiva, il-materjal tal-bidu, l-intermedju jew ir-reagent ma tkunx sustanza bioloġika. | |

14.Tibdil fil-manifattura ta' sustanza attiva jew materjal tal-bidu, reagent, intermedju fil-proċess tal-manifattura ta' sustanza attiva meta l-ebda ċertifikat tal-Farmakopeja Ewropea ta' l-adattabilità ma jkun disponibbli | |

(a)Kambjament fis-sit ta' manifattur diġà approvat (tibdil jew zieda) | Kondizzjonijiet: 1, 2, 4 (ara hawn taht) | IB |

(b)Manifattur ġdid (tibdil jew zieda) | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.L-ispeċifikazzjonijiet (inkluzi kontrolli ta' waqt il-proċess, metodi ta' analiżi għall-materjali kollha), il-metodu tal-preparazzjoni (inkluzi id-daqs tal-lott) rotta dettaljata tas-sintesi huma identiċi għal dawk diġà approvati.2.Meta materjali ta' oriġini umana jew ta' l-annimali huma użati fil-proċess, il-manifattur ma jużax xi fornitur ġdid li dwaru valutazzjoni hija meħtieġa għas-sigurtà virali jew għall-konformità mal-preżenti "Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products" (Nota ta' gwida dwar it-tnaqqis tar-riskju tat-trasmissjoni ta' l-aġenti ta' l-spongiform encephalopathy mill-annimali permezz tal-prodotti mediċinali umani u veterinarji).3.Il-manifattur tas-sustanza attiva kurrenti jew ġdida ma jużax il-"Drug Master File".4.Il-kambjament ma jikkonċernax prodott mediċinali li jkun fih sustanza bioloġika attiva. | |

15.Preżentazzjoni ta' ċertifikat ġdid jew aġġornat tal-Farmakopeja Ewropea dwar l-adattabilità ta' sustanza attiva jew tal-bidu ta' materjal/intermedju/reagent użat fil-proċess tal-manifattura ta' sustanza attiva | |

(a)Minn manifattur preżentament approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2, 4 (ara hawn taht) | IA |

(b)Minn manifattur ġdid (tibdil jew zieda) | | |

1.Sustanza sterili | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IB |

2.Sustanzi oħrajn | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IA |

(ċ)Sustanza fi prodott mediċinali veterinarju għall-użu fi speċje ta' l-annimali suxxettibbli għal TSE | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Il-prodott finali rilaxxat u l-ispeċifikazzjonijiet tat-tmjem tal-hajja utili tiegħu jibqgħu l-istess.2.Specifikazzjonijiet addizzjonali mhux mibdula (skond il-Farmakopeja Ewropea) għall-impuritajiet u htigiet speċifiċi tal-prodott (e.ż. profili tad-daqs tal-partiċelli, għamla polimorfika), jekk applikabbli.3.Is-sustanza attiva għandha tkun ittestjata immedjatement qabel l-użu jekk l-ebda perjodu ta' test mill-ġdid ma jkun inkluzi fiċ-ċertifikat tal-Farmakopeja Ewropea, jew jekk l-informazzjoni bħala sostenn tal-perjodu tat-test mill-ġdid ma tkunx ipprovduta.4.Il-proċess tal-manifattura ta' sustanza attiva, materjal/reagent/intermedju tal-bidu ma jkunx jinkludi l-użu ta' materjali ta' l-oriġini umana jew ta' l-annimali li dwarhom valutazzjoni rigward id-data tas-sigurtà virali tkun meħtieġa. | |

16.Preżentazzjoni ta' ċertifikat tal-TSE ġdid jew aġġornat tal-Farmakopeja Ewropea dwar l-adattabilità ta' sustanza attiva jew tal-bidu ta' materjal/intermedju/reagent użat fil-proċess tal-manifattura ta' sustanza attiva għal manifattur preżentament approvat u proċess tal-manifattura preżentament approvat | |

(a)Sustanza fi prodott mediċinali veterinarju għall-użu fi speċi ta' l-annimali suxxettibbli għal TSE | Kondizzjonijiet: Xejn | IB |

(b)Sustanzi oħrajn | Kondizzjonijiet: Xejn | IA |

17.Kambjament fi: | |

(a)il-perjodu tat-test mill-ġdid ta' sustanza attiva | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IB |

(b)Il-kondizzjonijiet tal-ħażna għal sustanza attiva | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Studji ta' l-istabbiltà kienu twettqu b'konformità mal-protokoll preżenti approvat. L-istudji għandhom juru li l-ispeċifikazzjonijiet rilevanti mifthiema jkunu baqgħu b'konformità.2.Il-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalgħu matul il-manifattura jew minħabba tħassib tal-istabbiltà.3.Is-sustanza attiva ma tkunx sustanza bioloġika. | |

18.It-tibdil ta' l-excipient b'excipient komparabbli | IB |

Kondizzjonijiet: 1.L-istess karatteristiċi funzjonali ta' l-excipient.2.Il-profil tad-dissoluzzjoni tal-prodott ġdid determinat fuq minimu ta' żewġ skali pilota ta' lottijiet huwa komparabbli ma' dik l-antika (l-ebda differenzi sinifikanti rigward il-komparabilità, ara "Note for Guidance on bioavailability and bioequivalence" (Note għall-Gwida dwar il-Bio-

disponibbiltà u l-bio-ekwivalenza), l-Anness II; il-principji li jinsabu f'din in-nota ta' gwida għal prodotti mediċinali għal użu uman għandhom l-istess ikunu meqjusa għal prodotti mediċinali veterinarji, jekk relevanti). Għal prodotti mediċinali minn hxejjex aromatiċi meta t-testijiet tad-dissoluzzjoni ma jkunux prattikabbli, il-hin tad-disintegrazzjoni tal-prodott ġdid huwa komparabbli ma' dak il-qadim.3.Xi eċċipjent ġdid li ma jinkludix l-użu ta' materjali ta' oriġini umana jew mill-animali li dwaru valutazzjoni tkun meħtieġa rigward id-data tas-sigurtà virali. Għal eċċipjenti fi prodott mediċinali veterinarju għall-użu fi speċi ta' l-animali suxxettibbli għal TSE, valutazzjoni tar-riskju għandha tkun imwettqa mill-awtorità kompetenti.4.Dan ma jikkonċernax prodott mediċinali li jkun fih sustanza bioloġika attiva.5.Studji ta' l-istabbiltà b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti kienu nb dew b'mill-anqas żewġ skali pilota jew lottijiet ta' skala industrijali u mill-anqas tliet xhur ta' data dwar l-istabbiltà sodisfacenti huma għad-disposizzjoni ta' l-applikant u l-assigurazzjoni li dawn l-istudji għandhom ikunu ffinalizzati. Data għandha tkun ipprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk tkun 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-hajja utili kif approvata (b'azzjoni proponuta). ||

19.Kambjament fl-ispeċifikazzjoni huwa eċċipjent ||

(a)Issikkar tal-limiti ta' l-ispeċifikazzjonijiet | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IA |

Kondizzjonijiet: 2, 3 | IB |

(b)Żieda ta' parametru ta' test ġdid ma' l-ispeċifikazzjoni. | Kondizzjonijiet: 2, 4, 5 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għar-reviżjoni (e.ż. magħmula matul il-proċedura għall-awtorizzazzjoni tal-marketing jew ta' proċedura ta' varjazzjoni tat-Tip II).2.II-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinjalghu matul il-manifattura.3.Xi kambjament għandu jkun fi h dan il-medda tal-limiti kurrenti approvati.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b' metodu ġdid.5.II-kambjament ma jkunx jikkonċerna xi awżiljarju għall-vaċċini jew għall- eċċipjent bioloġiku. ||

20.Tibdil fil-proċedura tat-test għal eċċipjent ||

(a)Tibdil żgħir fil-proċedura tat-test approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 5 (ara hawn taht) | IA |

(a)Tibdil żgħir fil-proċedura tat-test approvat għal eċċipjent bioloġiku | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 | IB |

(ċ)Tibdiliet oħrajn għall-proċedura tat-test, inkluż ir-rimpjazzment ta' proċedura approvata tat-test bi

proċedura ġdida tat-test. | Kondizzjonijiet: 2, 3, 4, 5 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-metodu ta' l-analiżi għandu jibqa' l-istess (e.g. kambjament fit-tul tal-kolonna jew tat-temperatura, imma mhux rig differenti ta' kolonna jew metodu); l-ebda impuritajiet ġodda ma huma misjuba.2.Studji xierqa tal-(ri-)validazzjoni kienu twettqu b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti.3.Ir-riżultati tal-validazzjoni tal-metodu juru proċedura ġdida tat-test li tkun mill-anqas ekwivalenti għall-proċedura preċedenti.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b' metodu ġdid.5.Is-sustanza mhix eċċipjent bioloġiku. ||

21.II-prezentazzjoni ta' ċertifikat ġdid jew aġġornat tal-Farmakopeja Ewropea dwar l-adattabbiltà ta' eċċipjent ||

(a)Minn manifattur prezentament approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IA |

(b)Minn manifattur ġdid (tibdil jew żieda) || |

1.Sustanza sterili | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 | IB |

2.Sustanzi oħrajn | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 | IA |

(ċ)Sustanza fi prodott mediċinali veterinarju għall-użu fi speċi ta' l-animali suxxettibbli għal TSE | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-prodott finali rilaxxat u l-ispeċifikazzjonijiet tat-tmiem tal-hajja utili tiegħu jibqgħu l-istess.2.L-ebda tibdiliet addizzjonali (skond il-Farmakopeja Ewropea) speċifikazzjonijiet għall-htigiet ta' prodott speċifiku (e.ż. profili tad-daqs tal-particelli, għamla polimorfika), jekk applikabbli.3.II-proċess tal-manifattura ta' l-eċċipjent ma jkunx jinkludi l-użu ta' materjali tal-oriġini umana jew ta' l-animali li dwarhom valutazzjoni rigward id-data tas-sigurtà virali tkun meħtieġa. ||

22.II-prezentazzjoni ta' ċertifikat ġdid jew aġġornat tal-Farmakopeja Ewropea TSE dwar l-adattabbiltà ta' l-eċċipjent ||

(a)Minn manifattur prezentament approvat jew għal manifattur ġdid (tibdil jew żieda) | Kondizzjonijiet: Xejn | IA |

(b)Eċċipjent fi prodott mediċinali veterinarju għall-użu fi speċje ta' l-animali suxxettibbli għal TSE | Kondizzjonijiet: Xejn | IB |

23.Tibdil fis-sorsi ta' eċċipjent jew ta' re-aġent mir-riskju ta' TSE rigward materjal veġitali jew sintetiku |

(a)Excipjent jew re-aġent użat fil-manifattura ta' sustanza bioloġika attiva jew fil-manifattura ta' prodott finali li jkun fih sustanza bioloġika attiva | Kondizzjonijiet: (ara hawn taħt) | IB |

(b)Kazi oħrajn | Kondizzjonijiet: (ara hawn taħt) | IA |

Kondizzjonijiet: L-excipjent u l-prodott finali rilaxxat u l-ispeċifikazzjonijiet tat-tmiem tal-hajja utili tiegħu jibqgħu l-istess. | |

24.Tibdil fis-sintesi jew l-irkupru ta' excipjent mhux-farmakopejali (meta deskritt fid-dossier) | IB |

Kondizzjonijiet: 1.L-Ispeċifikazzjonijiet ma jkunux affettwati hażin; l-ebda tibdil fil-profil ta' l-impurità kwalitattiva u kwantitattiva jew fil-propjetajiet fiżiko-kemikali.2.L-excipjent mhux sustanza bioloġika. | |

25.Tibdil halli jkun konformi mal-Farmakopeja Ewropea jew mal-farmakopeja nazzjonali ta' Stat Membru. | |

(a)Tibdil għall-ispeċifikazzjoni(jiet) ta' sustanza tal-farmakopeja preċedenti mhux-Ewropea sabiex ikun konformi mal-Farmakopeja Ewropea jew mal-farmakopeja nazzjonali ta' Stat Membru | | |

1.Sustanza attiva | Kondizzjonijiet: 1, 2 (ara hawn taħt) | IB |

2.Excipjent | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IB |

(b)Tibdil biex ikun konformi ma monografu aġġornattal-Farmakopeja Ewropea rilevanti jew mal-farmakopeja nazzjonali ta' Stat Membru | | |

1.Sustanza attiva | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IA |

2.Excipjent | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IA |

Kondizzjonijiet: 1.Il-bidla hija magħmula esklussivament sabiex tkun konformi mal-farmakopeja.2.L-speċifikazzjonijiet mhux mibdula (addizzjonali għall-Farmakopeja) ta' prodott speċifiku (e.ż. profili tad-daqs tal-particelli, għamla polimorfika), jekk applikabbli. | |

26.Tibdil fl-ispeċifikazzjonijiet ta' l-ippakkjar immedjat għall-prodott finali | |

(a)Issikkar tal-limiti tal-ispeċifikazzjonijiet | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taħt) | IA |

Kondizzjonijiet: 2, 3 | IB |

(b)Żieda ta' parametru ta' test ġdid | Kondizzjonijiet: 2, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għar-reviżjoni ta' limiti tal-ispeċifikazzjonijiet (e.g. magħmulha matul il-proċedura għall-applikazzjoni ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing jew ta' proċedura ta' varjazzjoni tat-Tip II).2.Il-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalgħu matul il-manifattura.3.Xi kambjament għandu jkun fi hdan il-medda tal-limiti kurrenti approvati.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b' metodu ġdid. | |

27.Tibdil fil-proċedura tat-test tal-ippakkjar immedjat tal-prodott finali. | |

(a)Tibdil zgħir fil-proċedura tat-test approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taħt) | IA |

(b)Tibdiliet oħrajn tal-proċedura tat-test, inkluża t-tibdil jew iż-żieda ta' proċedura tat-test | Kondizzjonijiet: 2, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Il-metodu ta' l-analiżi għandu jibqa' l-istess (e.ż. kambjament fit-tul tal-kolonna jew tat-temperatura, imma mhux tip differenti ta' kolonna jew metodu).2.Studji xierqa tal-(ri-)validazzjoni kienu twettqu b'konformità mal-linji ta' gwida rilevanti.3.Ir-riżultati tal-validazzjoni tal-metodu juru proċedura ġdida tat-test li tkun mill-anqas ekwivalenti għall-proċedura preċedenti.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b' metodu ġdid. | |

28.Tibdil fi kwalunkwe parti tal-materjal ta' l-ippakkjar (primarju) li ma jkunx f'kuntatt mal-formulazzjoni tal-prodott finali (bħal ma hu l-kulur ta' l-għotjien li jinqalbu, ċrieki b'kodiċi kulurita fuq ampoli, tibdil fil-kisja tal-labbra (plastika differenti użata)) | IA |

Kondizzjonijiet: It-tibdil ma jikkonċernax parti fundamentali tal-materjal ta' l-ippakkjar, li ma jaffettwax il-forniment, l-użu, is-sigurtà jew l-istabilità tal-prodott finali. | |

29.Tibdil fil-kompożizzjoni kwalitattiva u/jew kwantitattiva tal-materjal ta' l-ippakkjar immedjat | |

(a)Għamliet farmaċewtiċi semi-solidi jew likwidi | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 (ara hawn taħt) | IB |

(b)L-għamliet farmaċewtiċi l-oħrajn kollha | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IA |

Kondizzjonijiet: 1, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Il-prodott ikkonċernat mhux prodott bioloġiku jew sterili.2.Il-kambjament jikkonċerna biss l-istess tip ta' l-ippakkjar u materjal (e.g. bużżieqa ma' bużżieqa).3.Il-materjal propost tal-ippakkjar għandu, mill-anqas ikun ekwivalenti għall-

materjal approvat fir-rigward tal-proprjetajiet relevanti tiegħu.4.Studji relevanti dwar l-istabbiltà b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti kienu nbdew ma' mill-anqas żewġ skali pilota jew lottijiet ta' skala industriali u ta' mill-anqas tliet xhur tad-data tal-istabbiltà huma għad-disposizzjoni ta' l-applikant. Assigurazzjoni hija mogħtija li dawn l-istudji għandhom ikunu ffinalizzati u li d-data għandha tkun ipprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk din tkun 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-hajja utili kif approvata (b'azzjoni proponuta). | |

30.Tibdil (kambjament, zieda jew thassir) fil-fornitur tal-komponenti ta' l-ippakkjar jew ta' l-apparati (meta msemmija fid-dossier), meżzi għall-ispazzjar ta' dozi mkejgħa għal gewwa l-imnieher huma esklużi. | |

(a)Thassir tal-fornitur | Kondizzjonijiet: 1 (ara hawn taht) | IA |

(b)Kambjament jew zieda ta' fornitur | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.L-ebda tnehhija tal-komponent jew l-apparat tal-ippakkjar.2.II-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiv tal-komponenti/apparti tal-ippakkjar jibqgħu l-istess.3.II-metodu tal-kontroll ta' l-ispeċifikazzjonijiet u l-kwalità huma mill-anqas ekwivalenti.4.II-metodu u l-kondizzjonijiet ta' l-isterilizzazzjoni jibqgħu l-istess, jekk applikabli. | |

31.Tibdil fit-testijiet ta' waqt il-proċess jew limiti applikati matul il-manifattura tal-prodott | |

(a)Issikkar tal-limiti waqt il-proċess | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IA |

Kondizzjonijiet: 2, 3 | IB |

(b)Zieda ta' testijiet u limiti godda | Kondizzjonijiet: 2, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għar-reviżjoni (e.g. magħmula matul il-proċedura għall-awtorizzazzjoni tal-marketing jew ta' proċedura ta' varjazzjoni tat-Tip II).2.II-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura jew minhabba thassib tal-istabbiltà.3.Xi kambjament għandu jkun fi hdan il-medda tal-limiti kurrenti approvati.4.Kwalunkwe metodu għad tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b' metodu għad. | |

32.Tibdil fid-daqs tal-lott tal-prodott finali | |

(a)Sa 10 darbiet imqabbel mad-daqs originali tal-lott approvat fl-għoti ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5 (ara hawn taht). | IA |

(b)Skalar 'l isfel lejn l-10 darbiet | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IA |

(c)Sitwazzjonijiet oħrajn | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-kambjament ma jaffettwax ir-riproduċibbiltà u/jew il-konsistenza tal-prodott.2.II-kambjament jirrigwardja biss in-normi tar-rilaxx immedjat ta' għamliet farmakewtiċi orali u għamliet likwidi mhux sterili.3.Xi kambjamenti fil-metodi tal-manifattura u/jew fil-kontrolli ta' waqt il-proċess huma daww b' kif neċessitati bit-tibdil fit-tkabbir tad-daqs tal-lott, e.g. użu ta' makkinarju ta' daqs akbar.4.L-iskema tal-validazzjoni hija disponibbli jew validazzjoni tal-manifattura tkun għet imwettqa b'suċċess b'konformità mal-protokoll kurrenti ta' mill-anqas tliet lottijiet fid-daqs il-għad propost tal-lott b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti.5.Dan ma jikkonċernax prodott mediċinali li jkun fih sustanza bioloġika attiva.6.II-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura jew minhabba thassib tal-istabbiltà.7.Studji relevanti dwar l-istabbiltà b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti kienu nbdew ma' mill-anqas skala pilota waħda jew lottijiet ta' skala industriali u ta' mill-anqas tliet xhur huma disponibbli għall-applikant. Assigurazzjoni hija mogħtija li dawn l-istudji għandhom ikunu ffinalizzati u li d-data għandha tkun ipprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk din tkun 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-hajja utili kif approvata (b'azzjoni proponuta). | |

33.Tibdil żgħir fil-manifattura tal-prodott finali | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-prinċipju ġenerali tal-manifattura jibqa' l-istess.2.II-proċess il-għad għandu jwassal għal prodott identiku li jirrigwardja l-aspetti kollha tal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja.3.II-prodott mediċinali ma fihx sustanza bioloġika attiva.4.Fil-każ ta' kambjament fil-proċess ta' l-isterilizzazzjoni, it-tibdil għandu jkun lejn ċiklu farmakopejċiklu normali biss.5.Studji relevanti dwar l-istabbiltà b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti kienu nbdew ma' mill-anqas skala pilota waħda jew lottijiet ta' skala industriali u ta' mill-anqas tliet xhur huma disponibbli għall-applikant. Assigurazzjoni hija mogħtija li dawn l-istudji għandhom ikunu ffinalizzati u li d-data għandha tkun ipprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk din tkun 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-hajja utili kif approvata (b'azzjoni proponuta). | |

34.Tibdil fis-sistema tal-kuluri jew fis-sistema tat-toġhma preżentament użata fil-prodott finali | |

(a)Tnaqqis jew tnehhija ta' wiehed jew aktar komponenti tal- | |

1.Sistema tal-kuluri | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 7 (ara hawn taht). | IA |

2.Sistema tat-toghma | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 7 | IA |

(b)Tkabbir, zieda jew tibdil ta' wahda jew aktar tal-komponenti ta': || |

1.Sistema tal-kuluri | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | IB |

2.Sistema tat-toghma | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.L-ebda kambjament fil-karatteristiki funzjonali tal-forma farmaċewtika, e.g. il-hin tad-disintegrazzjoni, profil tad-dissoluzzjoni.2.Xi aġġustament żgħir għall-formulazzjoni sabiex jinżamm il-piż totali għandu jsir b'excipjent li preżentament jiffirma parti maġġuri tal-formulazzjoni tal-prodott finali.3.L-ispeċifika tal-prodott finali kienet biss aġġornata fir-rigward tad-dehra/ir-rieħa/it-toghma u jekk relevanti, it-tneħħija jew iż-zieda tat-test ta' l-identifikazzjoni.4.Studji ta' l-istabbiltà (f' terminu fit-tul u aċċellerat) b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti kienu nb dew b' mill-anqas żewġ skali pilota jew lottijiet ta' skala industriali u mill-anqas tliet xhur ta' data dwar l-istabbiltà sodisfaċenti huma għad-disposizzjoni ta' l-applikant u l-assigurazzjoni li dawn l-istudji għandhom ikunu ffinalizzati. Data għandha tkun ipprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk din tkun 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-hajja utili kif approvata (b'azzjoni proponuta). B'zieda, meta relevanti, testjar tal-fotostabbiltà għandu jkun imwettaq.5.Kwalunkwe komponenti godda għandhom ikunu konformi mad-Direttivi relevanti (e.ż. id-Direttiva tal-Kunsill 78/25/KEE (GU L 229, 15.8.1978, pġ. 63) kif emendata għall-koloranti u d-Direttiva 88/388/KEE għat-toghmet).6.Meta komponent gdid ma jkunx jinkludi materjali ta' oriġini umana jew ta' l-annimali li dwarhom valutazzjoni hija meħtieġa għas-sigurtà virali jew għall-konformità mal-preżenti (Nota ta' gwida dwar it-tnaqqis tar-riskju tat-trasmissjoni ta' l-aġenti ta' l-spongiform encephalopathy mill-annimali permezz tal-prodotti mediċinali umani u veterinarji).7.Prodotti mediċinali veterinarji bioloġiċi għal użu orali li dwarhom l-aġent tal-kulur jew tat-toghma huwa importanti għat-teħid mill-ispeċi ta' l-annimal immirat huma esklużi. || |

35.Tibdil fil-kisja tal-piż tal-pilloli jew tibdil fil-piż tal-qoxra tal-kapsoli || |

(a)Rilaxx immedjat għal għamliet orali farmaċewtiċi | Kondizzjonijiet: 1, 3, 4 (ara hawn taht) | IA |

(b)Għamliet farmaċewtiċi tar-rilaxx gastro-rezistenti, modifikati jew imtawla | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Il-profil tad-dissoluzzjoni tal-prodott gdid determinat fuq il-minimu ta' żewġ skali pilota ta' lottijiet huwa komparabbli ma' dak l-antik. Għal prodotti mediċinali minn hxejjex aromatiċi meta t-testijiet tad-dissoluzzjoni ma jkunux prattikabbli, il-hin tad-disintegrazzjoni tal-prodott gdid huwa komparabbli ma' dak il-qadim.2.Il-kisja mhix fattur kritiku għall-mekkanizmu tar-rilaxx.3.L-ispeċifika tal-prodott finali kienet biss aġġornata fir-rigward tal-piż u l-qisien, jekk applikabbli.4.Studji ta' l-istabbiltà b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti kienu nb dew b' mill-anqas żewġ skali pilota jew lottijiet ta' skala industriali u mill-anqas tliet xhur ta' data dwar l-istabbiltà sodisfaċenti huma għad-disposizzjoni ta' l-applikant u l-assigurazzjoni li dawn l-istudji għandhom ikunu ffinalizzati. Datagħandha tkun ipprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk din tkun 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-hajja utili kif approvata (b'azzjoni proponuta). || |

36.Bidla fil-għamla jew fil-qisien tal-kontenitur jew ta' l-għeluq || |

(a)Għamliet farmaċewtiċi sterili u prodotti bioloġiċi mediċinali | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IB |

(b)L-għamliet farmaċewtiċi l-oħrajn | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 | IA |

Kondizzjonijiet: 1.L-ebda bidla kwalitattiva jew kwantitattiva fil-komposizzjoni tal-kontenitur.2.It-tibdil ma jikkonċernax parti fundamentali tal-materjal ta' l-ippakkjar, li ma jaffettwax il-forniment, l-użu, is-sigurtà jew l-istabbiltà tal-prodott finali.3.Fil-każ ta' bidla fl-ispazju tar-ras jew bidla fir-relattività tal-wiċċ/volum, studji ta' l-istabbiltà b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti kienu mibdija mill-anqas b'żewġ skali pilota (tlieta għal prodotti mediċinali bioloġiċi) jew lottijiet ta' skala industriali u mill-anqas tliet xhur (sitt xhur għal prodotti mediċinali bioloġiċi) data ta' l-istabbiltà huma għad-disposizzjoni ta' l-applikant. Assigurazzjoni hija mogħtija li dawn l-istudji għandhom ikunu ffinalizzati u li d-data għandha tkun ipprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk din tkun 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment 'il barra mill-ispeċifikazzjonijiet fit-tmiem tal-hajja utili kif approvata (b'azzjoni proponuta). || |

37.Tibdil fl-ispeċifikazzjoni tal-prodott finali || |

(a)Issikkar tal-limiti ta' l-ispeċifikazzjonijiet | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IA |

Kondizzjonijiet: 2, 3 | IB |

(b)Żieda ta' parametru ta' test ġdid | Kondizzjonijiet: 2, 4, 5 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għar-reviżjoni ta' limiti ta' l-ispeċifikazzjonijiet (e.ż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing jew ta' proċedura ta' varjazzjoni tat-Tip II).2.II-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura.3.Xi kambjament għandu jkun fi hdan il-medda tal-limiti kurrenti approvati.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b' metodu ġdid.5.II-proċedura tat-test ma tapplikax għal sustanza bioloġika attiva jew eċċipjent bioloġiku fil-prodott mediċinali. ||

38.Tibdil fil-proċedura tat-test tal-prodott finali ||

(a)Tibdil żgħir fil-proċedura tat-test approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4, 5 (ara hawn taht). | IA |

(a)Tibdil żgħir fil-proċedura tat-test approvat għal sustanza bioloġika attiva jew eċċipjent bioloġiku | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3, 4 | IB |

(ċ)Tibdiliet oħrajn tal-proċedura tat-test, inkluża t-tibdil jew iż-żieda ta' proċedura tat-test | Kondizzjonijiet: 2, 3, 4, 5 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.II-metodu ta' l-analiżi għandu jibqa' l-istess (e.g. kambjament fit-tul tal-kolonna jew tat-temperatura, imma mhux tip differenti ta' kolonna jew metodu).2.Studji xierqa tal-(ri-)validazzjoni kienu twettqu b'konformità mal-linji ta' gwida relevanti.3.Ir-riżultati tal-validazzjoni tal-metodu juru proċedura ġdida tat-test li tkun mill-anqas ekwivalenti għall-proċedura preċedenti.4.Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b' metodu ġdid.5.II-proċedura tat-test ma tapplikax għal sustanza bioloġika attiva jew eċċipjent bioloġiku fil-prodott mediċinali. ||

39.Tibdil jew żieda fl-impronti, l-intaljar u marki oħrajn (apparti għal-linji tat-tinqix/qsim) fuq pilloli jew stampar fuq kapsoli, inklużi t-tibdil, jew żieda tal-linek użati għall-immarrar tal-prodott | IA |

Kondizzjonijiet: 1.Ir-rilaxx tal-prodott finali u l-ispeċifikazzjonijiet tat-tmiem tal-ħajja utili ma kinux mibdula (apparti milli għad-dehra).2.Kwalunkwe linka ġdida għandha tkun konformi mal-leġislażjoni farmakewtika relevanti. ||

40.Tibdil fil-qisien tal-pilloli, kapsoli, suppożitorji u pissarji mingħajr tibdil fil-komposizzjoni kwalitattiva jew kwantitattiva u l-massa medja ||

(a)Għamliet farmaċewtiċi u pilloli ntaljati tar-rilaxx gastro-reżistenti, modifikati jew imtawla | Kondizzjonijiet: 1, 2 (ara hawn taht) | IB |

(b)II-pilloli, il-kapsoli, is-suppożitorji u l-pissarji kollha | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IA |

Kondizzjonijiet: 1.II-profil tad-dissoluzzjoni tal-prodott ri-formulat huwa komparabbli ma dak l-antik. Għal prodotti mediċinali minn hxejjex aromatiċi meta t-testijiet tad-dissoluzzjoni ma jkunux Prattikabbli, il-ħin tad-disintegrazzjoni tal-prodott ġdid huwa komparabbli ma' dak il-qadim.2.Ir-rilaxx u t-tmiem tal-ħajja utili ta' l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott ma kinux mibdula (apparti milli għall-qisien). ||

41.Tibdil fid-daqs tal-pakkett tal-prodott finali ||

(a)Tibdil fin-numru ta' unitajiet (e.ż. polloli, ampoli, etc.) f'pakkett || |

1.Tibdil fil-medda tal-qisien tal-pakketti preżentament approvati | Kondizzjonijiet: 1, 2 (ara hawn taht) | IA |

2.Tibdil 'il barra mill-medda preżenti tal-qisien tal-pakkett approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IB |

(b)Tibdil fil-piż tal-mili / il-volum tal-mili ta' prodott ta' multi-dożi parenterali | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Id-daqs tal-pakkett il-ġdid għandu jkun konsistenti mal-pożoloġija u t-tul tat-trattament kif approvat fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.2.II-materjal primarju tal-ippakkjar jibqa' l-istess. ||

42.Kambjament fi: ||

(a)it-tul tal-ħajja utili tal-prodott finali || |

1.Kif ippakkjat għall-bejgħ | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IB |

2.Wara l-ewwel ftuħ | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IB |

3.Wara t-tahlit jew ir-rikostruzzjoni | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IB |

(b)il-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott finali jew tal-prodott imħallat-rikostitwit Kondizzjonijiet: 1, 2, 4 | Kondizzjonijiet: 1, 2, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1.Studji ta' l-istabbiltà kienu twettqu b'konformità mal-protokoll preżenti approvat. L-istudji għandhom juru li l-ispeċifikazzjonijiet relevanti mifthiema jkunu baqgħu b'konformità.2.II-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura jew minħabba thassib ta' l-istabbiltà.3.II-ħajja utili m'għandhiex teċċedi hames snin.4.II-prodott mhux prodott mediċinali bioloġiku. ||

43. Żieda, rimpjazzament jew tnehhija ta' l-apparat tal-kejl jew l-amministrazzjoni li ma jkunux integrati bhala parti mill-ippakkjar primarju (meżzi għall-ispazzjar ta' doži mkejla għal ġewwa l-immieher huma esklużi) | |

(a)Prodotti mediċinali intizi għal użu uman | | |

1. Żieda jew rimpjazzament | Kondizzjonijiet: 1, 2 (ara hawn taht) | IA |

2. Tnehhija | Kondizzjonijiet: 3 | IB |

(b)Prodotti mediċinali veterinarji | Kondizzjonijiet: 1, 2 | IB |

Kondizzjonijiet: 1. L-apparat ipproponut tal-kejl għandu b'eżattezza jforni d-doża mehtieġa għall-prodott konċernat skond il-pożoloġija approvata u r-riżultati ta' studji bħal dawn għandhom ikunu disponibbli. 2. L-apparat il-ġdid huwa kompatibbli mal-prodott mediċinali. 3. Il-prodott mediċinali jista' xorta waħda jkun imwassal b'eżattezza. | |

44. Tibdil fl-ispeċifika ta' l-apparat tal-kejl jew apparat ta' l-amministrazzjoni għall-prodotti mediċinali veterinarji | |

(a)Issikkar tal-limiti tal-ispeċifikazzjonijiet | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IA |

Kondizzjonijiet: 2, 3 | IB |

(b)Żieda ta' parametru ta' test ġdid | Kondizzjonijiet: 2, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għar-reviżjoni ta' limiti ta' l-ispeċifikazzjonijiet (e.ż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing jew ta' proċedura ta' varjazzjoni tat-Tip II). 2. Il-kambjament m'għandux ikun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura. 3. Xi kambjament għandu jkun fi hdan il-medda tal-limiti kurrenti approvati. 4. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b'metodu ġdid. | |

45. Tibdil fil-proċedura tat-test tal-kejl jew apparat ta' l-amministrazzjoni għall-prodotti mediċinali veterinarji | |

(a)Tibdil żgħir fil-proċedura tat-test approvat | Kondizzjonijiet: 1, 2, 3 (ara hawn taht) | IA |

(b)Tibdiliet oħrajn għall-proċedura tat-test, inkluż ir-rimpjazzament ta' proċedura approvata tat-test bi proċedura ġdida tat-test. | Kondizzjonijiet: 2, 3, 4 | IB |

Kondizzjonijiet: 1. Il-proċedura ġdida jew aġġornata hija murija li għandha tkun mill-anqas ekwivalenti mal-proċedura preċedenti tat-test. 2. Studji xierqa tal-(ri-)validazzjoni kienu twettqu b'konformità mal-linji ta' gwida rilevanti. 3. Ir-riżultati tal-validazzjoni tal-metodu juru proċedura ġdida tat-test li tkun mill-anqas ekwivalenti għall-proċedura preċedenti. 4. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux-standard jew teknika standard użata b'metodu ġdid. | |

46. Tibdil fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' prodott li essenzjalment huwa simili b'segwiment tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni għal diferiment ta' prodott mediċinali oriġinali b'konformità ma' l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikolu 34 tad-Direttiva 2001/82/KE | IB |

Kondizzjonijiet: 1. Is-sommarji proponut tal-karatteristiċi tal-prodott huma identiċi għas-sezzjonijiet konċernati ta' dawn annessi mad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni dwar il-proċedura tad-differiment għall-prodott oriġinali. 2. L-applikazzjoni hija prezentata fi żmien 90 jum wara l-pubblikazzjoni tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni. | |

[1] ĠU L 214, ta' 1-24.8.1993, pġ. 1.

[2] L-ikel u l-ingredjenti ta' l-ikel konformi mar-Regolament (KE) Nru 258/97 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L 43, ta' 1-14.2.1997, pġ. 1), kuluri għall-użu fl-oġġetti ta' l-ikel fi hdan l-iskop tad-Direttiva tal-Kunsill 94/36/KE (ĠU L 237, ta' 1-10.9.1994, pġ. 13), addittivi ta' l-ikel fi hdan l-iskop tad-Direttiva tal-Kunsill 88/388/KEE (ĠU L 184, tal-15.7.1988, pġ. 61), solventi ta' l-estrazzjoni fi hdan it-tisfira tad-Direttiva tal-Kunsill 88/344/KEE (ĠU L 157, ta' 1-24.6.1988, pġ. 28) kif l-aħhar emendata bid-Direttiva 92/115/KEE (ĠU L 409, tal-31.12.1992, pġ. 31) u l-ikel jew l-ingrjenti ta' l-ikel akwistati minn pass bioteknoloġiku li kien introdott fil-manifattura/produzzjoni ma jehtieġx li jkunu notifikati bhala varjazzjoni għat-termini ta' l-awtorizzazzjoni tal-marketing.

## ANNEX II

### TIBDILJET MA L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MARKETING LI JWASSLU GĦAL ESTENZJONI TA' L-APPLIKAZZJONI KIF REFERUTI FL-ARTIKOLU 2

Dawn il-kambjamenti, elenkati hawn taht, għandhom ikunu meqjusa bhala "estenzjoni" ta' l-applikazzjoni kif referuta fl-Artikolu 2.

Estenzjoni għal jew modifika lejn l-awtorizzazzjoni eżistenti tal-marketing għandha tkun mogħtija mill-awtoritajiet kompetenti.

L-isem tal-prodott mediċinali għandu jkun l-istess għal "estenzjoni" bħal ma huwa għal awtorizzazzjoni eżistenti tal-marketing ta' prodott mediċinali.

Il-Kummissjoni, b'konsultazzjoni ma' l-Istati Membri, l-Aġenzija u l-partijiet interessati, għandha tfejji u ttipubblika linji ta' gwida dwar id-dokumentazzjoni li għandha tkun ippreżentata.

Il-kambjamenti jehtieġu estenzjoni ta' l-applikazzjoni

1. Tibdiliet għal sustanza(i) attiva(i):

(i) rimpjazzament tas-sustanza(i) attiva(i) b'melħ; esteru kumpless, derivattiv (bl-istess nofs terapewtiku) meta l-karatteristiċi ta' l-effikaċja/sigurtà ma jkunux sinifikament differenti;

(ii) rimpjazzament ta' iżomeru differenti, tahlita ta' iżomeri differenti, ta' tahlita b'iżomeru iżolat (e.ż. għanqud b'enantometru wiehed) meta l-karatteristiċi ta' l-effikaċja/sigurtà ma jkunux sinifikament differenti;

(iii) rimpjazzament ta' sustanza bioloġika jew prodott ta' bioteknoloġija b'wahda jew aktar strutturi molekulari kemmxejn differenti. Modifika għall-vettur użat għall-produzzjoni ta' l-antiġenu/materjal tas-sorsi, inkluż bank ġdid ewlieni taċ-ċelloli minn sorsi differenti meta l-karatteristiċi tal-effikaċja/sigurtà ma jkunux sinifikament differenti;

(iv) mekkanizmi ġdid ta' rbit jew twaħhil għal radjo-farmaketiku;

(v) tibdil għas-solvent ta' l-estrazzjoni jew tar-relattività tad-droga minn hxejjex aromatiċi jew preparazzjoni ta' droga minn hxejjex aromatiċi meta l-karatteristiċi ta' l-effikaċja/sigurtà ma jkunux sinifikament differenti.

2. Tibdil fit-tul, l-għamla farmaċewtika jew ir-rotta ta' l-amministrazzjoni:

(i) tibdil tal-bio-disponibbiltà;

(ii) tibdil tal-farmakoċinetiċi, e.g. tibdil fir-rati tar-rilaxx;

(iii) tibdil jew zieda ta' saħħa/potenza ġdida;

(iv) tibdil jew zieda ta' l-għamla farmakolewtika ġdida;

(v) tibdil jew zieda fir-rotta ġdida ta' l-amministrazzjoni [1].

3. Tibdil ieħor speċifiku għal prodotti mediċinali veterinarji li għandhom ikunu amministrati lill-annimali li jipproduċu l-ikel:

tibdil jew zieda ma' l-ispeċi mmirati.

[1] Għall-amministrazzjoni parenterali, huwa meħtieġ li jkun hemm distinzjoni bejn l-intra-arterja, intravina, intra-muskolari, sub-kutanea u rotot oħrajn. Għall-amministrazzjoni fuq it-tjur, rotot respiratorji, orali jew okulari (nebulizzazzjoni) li huma użati għall-vaċċinazzjoni huma meqjusa bħala rotot ekwivalenti ta' l-amministrazzjoni.

-----