

DIRETTIVE

DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 15 dicembre 2010

che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c),

vista la proposta della Commissione europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo ⁽¹⁾,

visto il parere del Comitato delle regioni ⁽²⁾,

visto il parere del Garante europeo della protezione dei dati ⁽³⁾,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria ⁽⁴⁾,

considerando quanto segue:

(1) La direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽⁵⁾, stabilisce norme armonizzate per l'autorizzazione, il controllo e la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano all'interno dell'Unione.

(2) Le norme relative alla farmacovigilanza sono necessarie per la salvaguardia della salute pubblica al fine di preve-

nire, rilevare e valutare gli effetti collaterali negativi dei medicinali immessi in commercio nell'Unione, dato che il profilo di sicurezza completo dei medicinali può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio.

(3) Alla luce delle esperienze acquisite e considerata la valutazione della Commissione sul sistema di farmacovigilanza dell'Unione, risulta evidente la necessità di adottare misure volte a migliorare il funzionamento del diritto dell'Unione in materia di farmacovigilanza dei medicinali.

(4) Tenendo conto del fatto che la normativa sui medicinali dovrebbe mirare fondamentalmente a salvaguardare la salute pubblica, tale obiettivo dovrebbe essere raggiunto con mezzi che non impediscono la libera circolazione dei medicinali sicuri all'interno dell'Unione. Dalla valutazione del sistema di farmacovigilanza dell'Unione è emerso che le azioni non coordinate degli Stati membri riguardo a questioni di sicurezza dei medicinali stanno creando ostacoli alla libera circolazione dei medicinali. Per prevenire o rimuovere tali ostacoli è opportuno rafforzare e razionalizzare le disposizioni esistenti relative alla farmacovigilanza a livello dell'Unione.

(5) Per motivi di chiarezza, la definizione di «effetto collaterale negativo» dovrebbe essere modificata al fine di garantire che copra effetti nocivi e non voluti conseguenti non solo all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale. Il sospetto di un effetto collaterale negativo del medicinale, nel senso che un rapporto causale tra un medicinale e un evento negativo costituisca almeno una possibilità ragionevole, dovrebbe essere sufficiente per la segnalazione. Pertanto, l'espressione «sospetto effetto collaterale negativo» dovrebbe essere utilizzata in riferimento agli obblighi di segnalazione. Fatte salve le vigenti disposizioni nazionali e dell'Unione e le pratiche esistenti in materia di segreto professionale, gli Stati membri dovrebbero garantire che la segnalazione e il trattamento dei dati personali relativi a sospetti effetti collaterali negativi, tra cui quelli connessi ad errori terapeutici, si svolgano in forma riservata. Ciò non dovrebbe pregiudicare gli obblighi degli Stati membri in materia di reciproco scambio di informazioni su questioni di farmacovigilanza o la divulgazione al pubblico di informazioni

⁽¹⁾ GU C 306 del 16.12.2009, pag. 28.

⁽²⁾ GU C 79 del 27.3.2010, pag. 50.

⁽³⁾ GU C 229 del 23.9.2009, pag. 19.

⁽⁴⁾ Posizione del Parlamento europeo del 22 settembre 2010 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 29 novembre 2010.

⁽⁵⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

importanti su questioni di farmacovigilanza. Inoltre, il principio della riservatezza non dovrebbe pregiudicare gli obblighi delle persone interessate di fornire informazioni ai sensi del diritto penale.

- (6) L'inquinamento delle acque e dei suoli determinato da residui farmaceutici rappresenta un problema ambientale emergente. Gli Stati membri dovrebbero prospettare misure per monitorare e valutare il rischio di effetti ambientali prodotti da detti medicinali, compresi quelli che possono avere un impatto sulla salute pubblica. Sulla base tra l'altro dei dati ricevuti dall'agenzia europea per i medicinali, dall'agenzia europea per l'ambiente e dagli Stati membri, la Commissione dovrebbe elaborare una relazione sulla portata del problema, unitamente ad una valutazione della necessità di modificare la normativa dell'Unione sui medicinali o altre normative pertinenti dell'Unione.
- (7) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe istituire un sistema di farmacovigilanza per garantire il monitoraggio ed il controllo di uno o più dei suoi medicinali autorizzati, da inserire nel documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza che dovrebbe essere accessibile in permanenza per eventuali ispezioni. Le autorità competenti dovrebbero effettuare il controllo di tali sistemi di farmacovigilanza. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero pertanto essere accompagnate da una descrizione sommaria del corrispondente sistema di farmacovigilanza, comprendente un riferimento all'indirizzo del sito in cui è tenuto e reso accessibile a fini d'ispezione da parte delle autorità competenti il documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione.
- (8) La programmazione delle misure di farmacovigilanza per ogni singolo medicinale da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere effettuata nel contesto di un sistema di gestione del rischio e dovrebbe essere proporzionata ai rischi individuati, ai rischi potenziali e alla necessità di ulteriori informazioni sul medicinale. È opportuno inoltre prevedere che eventuali misure fondamentali contenute in un sistema di gestione del rischio siano incluse quali condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (9) Dal punto di vista della salute pubblica è necessario integrare le informazioni disponibili al momento dell'autorizzazione con le informazioni supplementari sulla sicurezza e, in taluni casi, anche sull'efficacia dei medicinali autorizzati. Le autorità competenti dovrebbero pertanto avere il diritto di imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio l'obbligo di effettuare studi sulla sicurezza e sull'efficacia dopo l'autorizzazione. Dovrebbe essere possibile imporre tale obbligo al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o in seguito ed esso dovrebbe essere una condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali studi possono avere lo scopo di raccogliere dati atti a consentire la valutazione della sicurezza o dell'efficacia dei medicinali nella pratica medica quotidiana.
- (10) È fondamentale che un rafforzamento del sistema di farmacovigilanza non conduca al rilascio prematuro di autorizzazioni all'immissione in commercio. Tuttavia, alcuni medicinali sono autorizzati a condizione che siano oggetto di monitoraggio addizionale. Tra essi figurano tutti i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva e i medicinali biologici, compresi i medicinali biosimilari che costituiscono una priorità per la farmacovigilanza. Le autorità competenti possono altresì richiedere un monitoraggio addizionale per medicinali specifici che sono soggetti all'obbligo di condurre uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione o alle condizioni o alle limitazioni rispetto all'uso sicuro ed efficace del medicinale. I medicinali soggetti a monitoraggio addizionale dovrebbero essere contrassegnati da un simbolo nero e da un'adeguata nota esplicativa nel riassunto delle caratteristiche del prodotto così come sul foglietto illustrativo. Un elenco disponibile al pubblico di medicinali soggetti a monitoraggio addizionale dovrebbe essere tenuto aggiornato dall'agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali⁽¹⁾ (in prosieguo l'«agenzia»).
- (11) In collaborazione con l'agenzia e le autorità nazionali competenti e previa consultazione delle organizzazioni che rappresentano i pazienti, i consumatori, i medici e i farmacisti, le assicurazioni sanitarie sociali e altre parti interessate, la Commissione dovrebbe presentare al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione di valutazione concernente la leggibilità dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti e dei foglietti illustrativi e la loro utilità per i professionisti del settore sanitario e per il pubblico. Sulla base di un'analisi di tali dati la Commissione, se del caso, dovrebbe presentare proposte volte a migliorare la presentazione e il contenuto dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti e dei foglietti illustrativi per garantire che, all'occorrenza, rappresentino una valida fonte di informazioni per i professionisti del settore sanitario e per il pubblico.
- (12) L'esperienza ha dimostrato che dovrebbero essere chiarite le responsabilità dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in relazione alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe avere la responsabilità di monitorare in modo continuo la sicurezza dei suoi medicinali, di informare le autorità di eventuali modifiche in grado di influire sull'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché di garantire che siano tenute aggiornate le informazioni sul medicinale. Poiché i medicinali potrebbero essere utilizzati al di fuori delle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, le responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero comprendere tutte le informazioni disponibili, compresi i risultati di studi clinici o altri studi, nonché segnalazioni di qualsiasi uso del medicinale non conforme alle indicazioni

⁽¹⁾ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, è opportuno che tutte le informazioni rilevanti raccolte sulla sicurezza del medicinale siano prese in considerazione al momento del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

- (13) Per garantire un'assidua collaborazione tra gli Stati membri nel settore della farmacovigilanza, il mandato del gruppo di coordinamento istituito dall'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE dovrebbe essere ampliato affinché comprenda l'esame di questioni connesse alla farmacovigilanza di tutti i medicinali autorizzati dagli Stati membri. Per svolgere le sue nuove funzioni, il gruppo di coordinamento dovrebbe essere potenziato ulteriormente con l'adozione di regole chiare per quanto riguarda i livelli di perizia richiesti, le procedure per raggiungere accordi o concordare posizioni, la trasparenza, l'indipendenza ed il segreto professionale per i membri nonché la necessità di collaborazione tra l'Unione e gli organismi nazionali.
- (14) Per garantire lo stesso livello di competenza scientifica nel processo decisionale relativo alla farmacovigilanza sia nell'Unione sia negli Stati membri, il gruppo di coordinamento, svolgendo le funzioni di farmacovigilanza, si dovrebbe basare sulle raccomandazioni del comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza.
- (15) Per evitare la ripetizione di lavori già svolti, il gruppo di coordinamento dovrebbe concordare una posizione unitaria per le valutazioni di farmacovigilanza riguardanti medicinali autorizzati in più Stati membri. Per attuare in tutta l'Unione misure di farmacovigilanza dovrebbe essere sufficiente l'accordo all'interno del gruppo di coordinamento. Qualora non si giunga ad un accordo all'interno del gruppo di coordinamento, la Commissione dovrebbe essere autorizzata ad adottare una decisione concernente l'azione regolatoria necessaria riguardo all'autorizzazione all'immissione in commercio, destinata agli Stati membri.
- (16) Dovrebbe essere effettuata una valutazione unica anche per le questioni di farmacovigilanza relative a medicinali autorizzati dagli Stati membri e medicinali autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 726/2004. In tali casi la Commissione dovrebbe adottare misure armonizzate per tutti i medicinali in questione, sulla base di una valutazione a livello dell'Unione.
- (17) Gli Stati membri dovrebbero gestire un sistema di farmacovigilanza per raccogliere informazioni che siano utili per il controllo dei medicinali, incluse informazioni su sospetti effetti collaterali negativi derivanti dall'utilizzo di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio così come da un utilizzo non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso il sovradosaggio, l'uso improprio, l'abuso e gli

errori terapeutici, nonché quelli associati all'esposizione per motivi professionali. Gli Stati membri dovrebbero garantire la qualità del sistema di farmacovigilanza grazie al follow-up dei casi di sospetti effetti collaterali negativi. Per tali mansioni gli Stati membri istituiscono un sistema permanente con la garanzia che sia dotato dell'adeguata esperienza, affinché gli obblighi di cui alla presente direttiva possano essere pienamente soddisfatti.

- (18) Al fine di migliorare ulteriormente il coordinamento delle risorse tra gli Stati membri, ogni Stato membro dovrebbe essere autorizzato a delegare talune mansioni di farmacovigilanza ad un altro Stato membro.
- (19) Per semplificare la segnalazione di sospetti effetti collaterali negativi i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri dovrebbero trasmettere le suddette informazioni unicamente alla rete per la raccolta e l'elaborazione dei dati della banca dati di farmacovigilanza dell'Unione di cui all'articolo 57, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 726/2004 (in prosieguo la «banca dati Eudravigilance»). La banca dati Eudravigilance dovrebbe essere in grado di trasmettere immediatamente le segnalazioni di sospetti effetti collaterali negativi ricevute dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio agli Stati membri nel cui territorio si sono verificati detti effetti collaterali negativi.
- (20) Per aumentare la trasparenza dei procedimenti di farmacovigilanza, gli Stati membri dovrebbero istituire e mantenere portali web dei medicinali. Allo stesso fine i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero fornire alle competenti autorità preavvisi o avvisi simultanei per le comunicazioni sulla sicurezza e le autorità competenti dovrebbero fornirsi reciprocamente qualsiasi altro avviso riguardante la sicurezza.
- (21) Le norme dell'Unione relative ad attività di farmacovigilanza dovrebbero continuare a fondarsi sul ruolo cruciale dei professionisti del settore sanitario per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali e dovrebbero tenere conto del fatto che anche i pazienti si trovano in una situazione che consente loro di riferire in merito a sospetti effetti collaterali negativi dei medicinali. Per tale motivo è opportuno agevolare sia i professionisti del settore sanitario, sia i pazienti a segnalare sospetti effetti collaterali negativi dei medicinali e mettere a loro disposizione metodi di segnalazione.
- (22) Con la trasmissione diretta di tutte le informazioni sui sospetti effetti collaterali negativi alla banca dati Eudravigilance è opportuno modificare l'ambito d'applicazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, affinché presentino un'analisi del rapporto rischio/beneficio di un medicinale piuttosto che un elenco dettagliato di rapporti su casi individuali già trasmessi alla banca dati Eudravigilance.

- (23) Gli obblighi imposti relativamente ai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dovrebbero essere proporzionati ai rischi connessi ai medicinali. Di conseguenza, i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dovrebbero essere collegati al sistema di gestione dei rischi per i medicinali di nuova autorizzazione e non dovrebbero essere richiesti rapporti a scadenza regolare per medicinali generici, per medicinali contenenti una sostanza attiva di impiego ben consolidato, per medicinali omeopatici o per medicinali di origine vegetale con registrazione effettuata su un utilizzo di un impiego tradizionale. Tuttavia, nell'interesse della salute pubblica, le autorità competenti dovrebbero prescrivere rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per tali medicinali ogniqualvolta sorgano preoccupazioni relative ai dati di farmacovigilanza o preoccupazioni derivanti dalla mancata disponibilità di dati sulla sicurezza quando l'uso della sostanza attiva in questione è concentrato in medicinali per cui i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non sono normalmente obbligatori.
- (24) È necessario condividere maggiormente l'utilizzo delle risorse tra le autorità competenti per la valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri è opportuno prescrivere una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Inoltre, dovrebbero essere istituite procedure volte a stabilire frequenza e date di presentazione uniche per i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza riguardanti tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive.
- (25) In seguito ad una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, le eventuali misure che ne derivano per quanto concerne il mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione dovrebbero essere adottate secondo una procedura a livello dell'Unione ottenendo un risultato armonizzato.
- (26) Gli Stati membri dovrebbero trasmettere automaticamente all'agenzia determinate questioni di sicurezza connesse ai medicinali, avviando così una valutazione della questione a livello dell'Unione. Di conseguenza, è opportuno stabilire regole atte a garantire una procedura di valutazione da parte del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e regole per il successivo monitoraggio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione, al fine di adottare misure armonizzate in tutta l'Unione.
- (27) In connessione con il presente chiarimento e rafforzamento delle disposizioni relative alle attività di farmacovigilanza contenute nella direttiva 2001/83/CE, è altresì opportuno precisare ulteriormente le procedure per tutte le valutazioni successive all'autorizzazione a livello dell'Unione delle questioni di sicurezza concernenti i medicinali. A tale scopo, il numero delle procedure per la valutazione a livello dell'Unione è stato limitato a due, di cui una permette una valutazione rapida e dovrebbe essere applicata quando si reputa necessaria un'azione urgente. A prescindere dal fatto che si applichi la procedura d'urgenza o quella normale, e che il medicinale sia stato autorizzato mediante la procedura centralizzata o non centralizzata, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dovrebbe sempre formulare la sua raccomandazione quando la ragione del provvedimento è fondata su dati di farmacovigilanza. È opportuno che il gruppo di coordinamento e il comitato per i medicinali per uso umano si basino su detta raccomandazione al momento di effettuare la loro valutazione della questione.
- (28) È necessario introdurre principi orientativi armonizzati per la supervisione regolatoria degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione richiesti dalle autorità competenti e non interventistici, che sono stati avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e che contemplano la raccolta di dati provenienti da pazienti o professionisti del settore sanitario e che, pertanto, non rientrano nell'ambito d'applicazione della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano ⁽¹⁾. Il controllo di detti studi dovrebbe rientrare tra le responsabilità del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Gli studi richiesti successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale da un'unica autorità competente, da svolgere in un unico Stato membro, dovrebbero essere controllati dall'autorità nazionale competente dello Stato membro in cui deve essere svolto lo studio. Dovrebbe inoltre essere contemplato il successivo monitoraggio, se del caso, per quanto concerne l'autorizzazione all'immissione in commercio interessata, al fine di adottare misure armonizzate in tutta l'Unione.
- (29) Per attuare le disposizioni connesse alla farmacovigilanza gli Stati membri dovrebbero garantire l'applicazione di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio qualora essi non rispettino gli obblighi nell'ambito della farmacovigilanza. Qualora le condizioni previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio non siano rispettate entro i termini previsti, le autorità nazionali competenti dovrebbero avere la facoltà di riesaminare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

⁽¹⁾ GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.

- (30) Per salvaguardare la salute pubblica, le attività di farmacovigilanza delle autorità nazionali competenti dovrebbero essere finanziate adeguatamente. Dovrebbe essere garantita la possibilità di finanziamenti adeguati alle attività di farmacovigilanza attribuendo alle autorità nazionali competenti il potere di riscuotere tariffe dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Tuttavia, la gestione di tali fondi riscossi dovrebbe essere soggetta al controllo permanente delle autorità nazionali competenti al fine di garantire la loro indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.
- (31) Gli Stati membri dovrebbero avere la possibilità di consentire ai soggetti coinvolti, nel rispetto di determinate condizioni, di derogare a talune disposizioni della direttiva 2001/83/CE riguardanti le prescrizioni di etichettatura e imballaggio, per affrontare gravi problemi di disponibilità connessi alla potenziale mancanza o insufficienza di medicinali autorizzati o di medicinali immessi sul mercato.
- (32) Poiché l'obiettivo della presente direttiva, vale a dire migliorare la sicurezza dei medicinali immessi sul mercato dell'Unione in modo armonizzato in tutti gli Stati membri, non può essere conseguito in misura sufficiente dagli Stati membri e può dunque, a motivo della portata delle misure in questione, essere realizzato meglio a livello di Unione, quest'ultima può intervenire, in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato sull'Unione europea (TUE). La presente direttiva si limita a quanto è necessario per conseguire tale obiettivo, in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo.
- (33) La presente direttiva si applica fatti salvi la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati ⁽¹⁾, e il regolamento (CE) n. 45/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2000, concernente la tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi comunitari, nonché la libera circolazione di tali dati ⁽²⁾. Al fine di individuare, valutare, capire ed prevenire effetti collaterali negativi, e di identificare e intervenire per ridurre i rischi e aumentare i benefici derivanti da tali medicinali ai fini della salvaguardia della salute pubblica, dovrebbe essere possibile trattare dati personali all'interno del sistema Eudravigilance nel rispetto della normativa dell'Unione in materia di protezione dei dati. L'obiettivo di salvaguardare la salute pubblica costituisce un interesse pubblico fondamentale e, di conseguenza, il trattamento dei dati personali può essere giustificato se i dati sanitari identificabili sono trattati solo quando necessario e solo quando le parti interessate valutano tale necessità in ogni fase del processo di farmacovigilanza.
- (34) Le disposizioni sul monitoraggio dei medicinali di cui alla direttiva 2001/83/CE costituiscono disposizioni specifiche ai sensi dell'articolo 15, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 765/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 luglio 2008, che pone norme in materia di accreditamento e vigilanza del mercato per quanto riguarda la commercializzazione dei prodotti ⁽³⁾.
- (35) Le attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva esigono l'istituzione di condizioni uniformi per quanto riguarda il contenuto e la conservazione del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza e stabiliscono i requisiti minimi per il sistema di qualità ai fini dell'esecuzione delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità nazionali competenti e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, l'uso di una terminologia convenuta a livello internazionale, formati e standard per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza e i requisiti minimi per il monitoraggio dei dati contenuti nella banca dati Eudravigilance, al fine di determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi. È opportuno definire anche il formato e il contenuto della trasmissione elettronica di sospetti effetti collaterali negativi da parte degli Stati membri e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, il formato e il contenuto dei rapporti elettronici periodici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione dei rischi, nonché il formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali per gli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione. A norma dell'articolo 291 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE), le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione devono essere stabiliti preventivamente mediante un regolamento adottato secondo la procedura legislativa ordinaria. In attesa dell'adozione di tale nuovo regolamento, continua ad applicarsi la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione ⁽⁴⁾, ad eccezione della procedura di regolamentazione con controllo, che non è applicabile.
- (36) La Commissione dovrebbe avere il potere di adottare atti delegati a norma dell'articolo 290 TFUE al fine di integrare le disposizioni di cui agli articoli 21 bis e 22 bis della direttiva 2001/83/CE. La Commissione dovrebbe avere il potere di adottare misure supplementari per definire le situazioni in cui possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione. È particolarmente importante che la Commissione svolga adeguate consultazioni durante il suo lavoro preparatorio, anche a livello di esperti.
- (37) Conformemente al paragrafo 34 dell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» ⁽⁵⁾, gli Stati membri sono incoraggiati a redigere e a rendere pubblici, nell'interesse proprio e dell'Unione, prospetti indicanti, per quanto possibile, la concordanza tra la presente direttiva e i provvedimenti di recepimento.
- (38) È opportuno pertanto modificare di conseguenza la direttiva 2001/83/CE,

⁽¹⁾ GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

⁽²⁾ GU L 8 del 12.1.2001, pag. 1.

⁽³⁾ GU L 218 del 13.8.2008, pag. 30.

⁽⁴⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

⁽⁵⁾ GU C 321 del 31.12.2003, pag. 1.

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

Modifiche alla direttiva 2001/83/CE

La direttiva 2001/83/CE è così modificata:

1) l'articolo 1 è così modificato:

a) il punto 11 è sostituito dal seguente:

«11) effetto collaterale negativo: la reazione nociva e non voluta ad un medicinale»;

b) il punto 14 è soppresso;

c) il punto 15 è sostituito dal seguente:

«15) studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione: lo studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi»;

d) sono inseriti i seguenti punti:

«28 ter) sistema di gestione del rischio: l'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi;

28 quater) piano di gestione del rischio: una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi;

28 quinquies) sistema di farmacovigilanza: un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio;

28 sexies) documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza: una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati.»;

2) all'articolo 8, il paragrafo 3 è così modificato:

a) la lettera i bis) è sostituita dalla seguente:

«i bis) sintesi del sistema di farmacovigilanza del richiedente che comprenda gli elementi seguenti:

- certificazione del fatto che il richiedente disponga di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza;
- Stati membri nei quali il responsabile qualificato risiede e esercita le sue funzioni;

— informazioni per contattare il responsabile qualificato;

— dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX;

— riferimento al sito in cui viene conservato il documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione;»;

b) dopo la lettera i bis) è inserita la seguente lettera:

«i bis bis) il piano di gestione dei rischi con la descrizione del sistema di gestione dei rischi che sarà istituito dal richiedente per il medicinale in questione, corredato di una sua sintesi;»;

c) la lettera l) è sostituita dalla seguente:

«l) copie dei documenti seguenti:

— ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, una sintesi dei dati sulla sicurezza comprendente le informazioni contenute nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, ove disponibili, e nei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi, unitamente all'elenco degli Stati membri dove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva;

— riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'articolo 11 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro a norma dell'articolo 21 e foglio illustrativo proposto a norma dell'articolo 59 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro a norma dell'articolo 61;

— particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nell'Unione che in un paese terzo, con relativa motivazione.»;

d) la lettera n) è soppressa;

e) dopo il secondo comma sono aggiunti i seguenti commi:

«Il sistema di gestione dei rischi di cui al primo comma, lettera i bis bis), deve essere proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza dopo l'autorizzazione. Le informazioni di cui al primo comma vengono aggiornate se e quando opportuno.»;

3) all'articolo 11 sono aggiunti i seguenti commi:

«Per i medicinali inclusi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, il riassunto delle caratteristiche del prodotto deve contenere la seguente dichiarazione: "Il medicinale è soggetto ad un monitoraggio addizionale." Tale dichiarazione è preceduta dal simbolo nero di

cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una pertinente nota esplicativa standard.

Per tutti i medicinali è inserito un testo standard che invita espressamente i professionisti del settore sanitario a segnalare eventuali sospetti effetti collaterali negativi conformemente al sistema nazionale di segnalazione spontanea di cui all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1. Sono disponibili diversi mezzi per tali segnalazioni, inclusa la segnalazione elettronica, conformemente all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1, secondo comma.»;

4) all'articolo 16 *octies*, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale concessa in forza del presente capo si applicano per analogia l'articolo 3, paragrafi 1 e 2, l'articolo 4, paragrafo 4, l'articolo 6, paragrafo 1, l'articolo 12, l'articolo 17, paragrafo 1, gli articoli 19, 20, 23, 24, 25, gli articoli da 40 a 52, gli articoli da 70 a 85, gli articoli da 101 a 108 *ter*, l'articolo 111, paragrafi 1 e 3, gli articoli 112, 116, 117, 118, 122, 123 e 125, l'articolo 126, secondo comma, e l'articolo 127 della presente direttiva, nonché la direttiva 2003/94/CEE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee guida delle buone pratiche di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione (*).

(*) GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22.»;

5) l'articolo 17 è così modificato:

- a) al paragrafo 1, secondo comma, le parole «articoli da 27» sono sostituite dalle parole «articoli da 28»;
- b) al paragrafo 2, le parole «articoli da 27» sono sostituite dalle parole «articoli da 28»;

6) all'articolo 18, le parole «articoli da 27» sono sostituite dalle parole «articoli da 28»;

7) all'articolo 21, i paragrafi 3 e 4 sono sostituiti dai seguenti:

«3. Le autorità nazionali competenti rendono prontamente accessibile al pubblico l'autorizzazione all'immissione in commercio unitamente al foglio illustrativo, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e ad eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 21 *bis*, 22 e 22 *bis*, con le eventuali scadenze per l'adempimento delle condizioni, se applicabili, per ciascun medicinale da esse autorizzato.

4. Le autorità nazionali competenti redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati dei test farmacologici e pre-

clinici e degli studi clinici e per quanto riguarda il sistema di gestione dei rischi e il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta siano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

Le autorità nazionali competenti rendono pubblicamente accessibile prontamente la relazione di valutazione con la motivazione del loro parere, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato. La motivazione è fornita separatamente per ogni indicazione richiesta.

La relazione pubblica di valutazione contiene una sintesi redatta in modo tale da essere comprensibile per il pubblico. Tale sintesi comprende, in particolare, una sezione relativa alle condizioni di utilizzazione del medicinale.»;

8) è inserito il seguente articolo:

«Articolo 21 *bis*

A supplemento delle disposizioni enunciate all'articolo 19, un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle seguenti condizioni:

- a) adottare determinate misure per garantire l'utilizzo sicuro del medicinale contenute nel sistema di gestione dei rischi;
- b) svolgere studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;
- c) rispettare gli obblighi sulla registrazione o sulla comunicazione dei sospetti effetti collaterali negativi, più rigorosi di quelli di cui al titolo IX;
- d) rispettare altre eventuali condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;
- e) assicurare l'esistenza di un adeguato sistema di farmacovigilanza;
- f) effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medesimo; tale obbligo di effettuare tali studi si basa sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 22 *ter*, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 108 *bis*.

L'autorizzazione all'immissione in commercio deve contemplare scadenze per l'adempimento di tali condizioni, qualora necessario.»;

9) l'articolo 22 è sostituito dal seguente:

«Articolo 22

In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata fatte salve determinate condizioni, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale, la notifica alle autorità nazionali competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'uso del medicinale e alle misure da adottare.

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata soltanto se il richiedente può dimostrare che non è in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni di uso normali, per ragioni oggettive e verificabili, e deve basarsi su uno dei motivi previsti dall'allegato I.

La conferma dell'autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata al riesame annuale di tali condizioni;

10) sono inseriti i seguenti articoli:

«Articolo 22 bis

1. Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente può imporre al titolare della stessa un obbligo:

a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono problematiche quanto ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche di sicurezza in merito a più di un medicinale, le autorità nazionali competenti, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invitano i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessato a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 22 ter, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 108 bis.

L'imposizione di tale obbligo deve essere debitamente motivata, deve essere notificata per iscritto e deve comprendere gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e l'effettuazione dello studio.

2. L'autorità nazionale competente deve fornire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro trenta giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni

scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo, entro il termine da essa stabilito.

3. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità nazionale competente conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata per inserire detto obbligo quale condizione dell'autorizzazione stessa ed il sistema di gestione dei rischi è aggiornato di conseguenza.

Articolo 22 ter

1. Al fine di determinare le situazioni in cui possono essere necessari studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ai sensi degli articoli 21 bis e 22 bis della presente direttiva, la Commissione può adottare, mediante atti delegati a norma dell'articolo 121 bis, e alle condizioni di cui agli articoli 121 ter e 121 quater, misure a integrazione delle disposizioni di cui agli articoli 21 bis e 22 bis.

2. Nell'adottare tali atti delegati, la Commissione agisce ai sensi delle disposizioni della presente direttiva.

Articolo 22 quater

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inserire nel proprio sistema di gestione dei rischi eventuali condizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis.

2. Gli Stati membri informano l'agenzia delle autorizzazioni all'immissione in commercio che hanno rilasciato subordinandole a condizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis.;

11) l'articolo 23 è sostituito dal seguente:

«Articolo 23

1. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare della medesima tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere d) e h), ed introduce tutte le modifiche necessarie affinché il medicinale possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati.

Tali modifiche devono essere approvate dalle autorità competenti dello Stato membro interessato.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce immediatamente all'autorità competente tutte le informazioni nuove che possano implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 11 o all'articolo 32, paragrafo 5, o all'allegato I.

In particolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica immediatamente all'autorità nazionale competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Il titolare dell'autorizzazione deve garantire che le informazioni relative al medicinale vengano aggiornate tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni rese pubbliche tramite il portale web europeo dei medicinali istituito ai sensi dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.

4. Al fine di poter effettuare una valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'autorità nazionale competente può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottempera in modo esaustivo e tempestivo ad ogni richiesta di tale tipo.

L'autorità nazionale competente può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere una copia del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.»

12) l'articolo 24 è così modificato:

a) al paragrafo 2, il secondo comma è sostituito dal seguente:

«A tal fine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità nazionale competente, almeno nove mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione a norma del paragrafo 1, una versione consolidata del documento relativo al profilo di qualità, di sicurezza e di efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati a norma del titolo IX, e le informazioni su tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.»

b) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Dopo il rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha validità illimitata, salvo che l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, compresa l'esposizione di un insufficiente numero di pazienti al medicinale in questione, di procedere ad un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del paragrafo 2.»

13) il titolo «Capo 4 Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata» è soppresso;

14) l'articolo 27 è così modificato:

a) i paragrafi 1 e 2 sono sostituiti dai seguenti:

«1. È istituito un gruppo di coordinamento ai fini seguenti:

a) per l'esame di tutte le questioni concernenti autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui al capo 4;

b) per l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri, a norma degli articoli 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* e 107 *octodecies*;

c) per l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri, a norma dell'articolo 35, paragrafo 1.

L'agenzia svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento.

Nell'esercizio delle sue funzioni di farmacovigilanza, compresi l'approvazione dei sistemi di gestione dei rischi e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettera a bis), del regolamento (CE) n. 726/2004 2.

2. Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni rinnovabile. Gli Stati membri possono nominare un membro supplente per un periodo di tre anni rinnovabile. I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti.

Nell'esercizio delle loro funzioni, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti si basano sulle risorse scientifiche e normative disponibili presso le autorità nazionali competenti. Ogni autorità nazionale competente vigila sul livello qualitativo delle valutazioni effettuate ed agevola le attività dei membri nominati del gruppo di coordinamento e degli esperti designati.

L'articolo 63 del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica al gruppo di coordinamento per quanto concerne la trasparenza e l'indipendenza dei suoi membri.»;

b) sono aggiunti i seguenti paragrafi:

«4. Il direttore esecutivo dell'agenzia o il suo rappresentante e i rappresentanti della Commissione hanno il diritto di partecipare a tutte le riunioni del gruppo di coordinamento.

5. I membri del gruppo di coordinamento assicurano un coordinamento adeguato tra l'attività del gruppo e quella delle competenti autorità nazionali, compresi gli organi consultivi coinvolti nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. Salvo altrimenti disposto dalla presente direttiva, gli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento si adoperano per raggiungere una posizione di consenso sull'azione da intraprendere. Qualora tale consenso non possa essere raggiunto, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento prevale.

7. I membri del gruppo di coordinamento sono tenuti, anche dopo la cessazione delle loro funzioni, a non divulgare informazioni coperte da segreto professionale.»;

15) dopo l'articolo 27 è inserito il titolo seguente:

«CAPO 4

Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata;

16) all'articolo 31, il paragrafo 1 è così modificato:

a) il primo comma è sostituito dal seguente:

«In casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, gli Stati membri, la Commissione, il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio adiscono il comitato affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure su qualsiasi altra variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio che appare necessaria.»;

b) dopo il primo comma, sono inseriti i commi seguenti:

«Qualora dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato necessiti una nuova valutazione, la questione è deferita al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e si può applicare l'articolo 107 *undecies*, paragrafo 2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula una raccomandazione secondo la procedura di cui all'articolo 32. La raccomandazione finale è trasmessa al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, secondo il caso, e si applica la procedura di cui all'articolo 107 *duodecies*.

Tuttavia, quando si reputa necessaria un'azione urgente, si applica la procedura di cui agli articoli da 107 *decies* a 107 *duodecies*.»;

17) l'articolo 36 è soppresso;

18) l'articolo 59 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è così modificato:

i) la lettera e) è sostituita dalla seguente:

«e) una descrizione degli effetti collaterali negativi che si possono osservare nel corso dell'uso normale del medicinale e, se del caso, le misure da adottare in tale frangente»;

ii) sono aggiunti i seguenti commi:

«Per i medicinali compresi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, va inserita la seguente dicitura supplementare "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale." Tale dicitura è preceduta dal simbolo nero di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una specifica nota esplicativa standard.

Per tutti i medicinali, è inserito un testo standard che invita espressamente i pazienti a riferire eventuali sospetti effetti collaterali negativi al proprio medico, al proprio farmacista, al proprio professionista del settore sanitario o direttamente al sistema nazionale di segnalazione spontanea di cui all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1; in detto testo standard sono specificati i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale e/o altri) conformemente all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1, secondo comma;»

b) è aggiunto il seguente paragrafo:

«4. Entro il 1^o gennaio 2013, la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione di valutazione sulle attuali carenze del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo e sui possibili modi per correggerle al fine di soddisfare più compiutamente le esigenze dei pazienti e dei professionisti del settore sanitario. La Commissione, se del caso, sulla base della relazione e previa consultazione delle opportune parti interessate, formula proposte al fine di migliorare la leggibilità, la presentazione e il contenuto di tali documenti.»;

19) all'articolo 63, il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Se il medicinale non è destinato ad essere fornito direttamente al paziente, oppure laddove sussistano gravi difficoltà in ordine alla disponibilità del medicinale, le autorità competenti, nel rispetto di provvedimenti che ritengano necessari per la salvaguardia della salute umana, possono dispensare dall'obbligo di far figurare sulle etichette e sul foglietto illustrativo determinate indicazioni. Essi possono altresì dispensare pienamente o parzialmente dall'obbligo che le etichette e il foglietto illustrativo siano redatti nella lingua o nelle lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale viene immesso sul mercato.»;

20) il titolo IX è sostituito dal seguente:

«TITOLO IX

FARMACOVIGILANZA

CAPO 1

Disposizioni generali

Articolo 101

1. Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere le loro funzioni in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza nell'Unione.

Il sistema di farmacovigilanza va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare agli effetti collaterali negativi negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio e dall'uso al di fuori delle indicazioni in questione, e agli effetti collaterali negativi associati all'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 gli Stati membri valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'attività normativa concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri sottopongono il loro sistema di farmacovigilanza a revisioni regolari e riferi-

scono i risultati alla Commissione entro il 21 settembre 2013 e, in seguito, ogni due anni.

3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza.

4. La Commissione può chiedere agli Stati membri di partecipare, con il coordinamento dell'agenzia, ad attività di armonizzazione e di standardizzazione internazionale delle misure tecniche in materia di farmacovigilanza.

Articolo 102

Gli Stati membri:

a) adottano tutte le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri professionisti del settore sanitario a segnalare sospetti effetti collaterali negativi alle autorità nazionali competenti; ai fini di tali obiettivi, se necessario, possono essere coinvolte le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e i professionisti del settore sanitario;

b) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via Internet;

c) adottano tutte le misure adeguate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica dei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi;

d) garantiscono che al pubblico vengano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale web e attraverso altri mezzi di informazione disponibili al pubblico, ove necessario;

e) garantiscono, attraverso i metodi per la raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il monitoraggio dei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi, che siano adottate tutte le misure adeguate per individuare chiaramente qualsiasi medicinale di origine biologica prescritto, distribuito o venduto nel loro territorio e che è oggetto di un rapporto sui sospetti effetti collaterali negativi, tenendo debito conto della denominazione del medicinale, a norma dell'articolo 1, paragrafo 20, e del numero del lotto di fabbricazione;

f) adottano i provvedimenti necessari ad assicurare che al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che manchi di adempiere agli obblighi stabiliti dal presente titolo siano comminate sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive.

Ai fini del primo paragrafo, lettere a) ed e), gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari.

Articolo 103

Uno Stato membro può delegare una o più tra le attività affidategli ai sensi del presente titolo ad un altro Stato membro, qualora quest'ultimo esprima il proprio accordo per iscritto. Ciascuno Stato membro non può detenere più di uno Stato membro.

Lo Stato membro che delega ne informa la Commissione, l'agenzia e tutti gli altri Stati membri per iscritto. Lo Stato membro che delega e l'agenzia rendono pubblica tale informazione.

Articolo 104

1. Al fine di svolgere le proprie attività di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dello Stato membro pertinentemente previsto dall'articolo 101, paragrafo 1.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 il titolare dell'autorizzazione valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, ove necessario, adotta le misure opportune.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua revisioni regolari del proprio sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione inserisce una nota con i principali risultati della revisione nel documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati della revisione, agisce affinché venga elaborato e attuato un piano d'azione correttivo appropriato. Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.

3. Nell'ambito del sistema di farmacovigilanza il titolare dell'autorizzazione deve:

- a) disporre a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, responsabile della farmacovigilanza;
- b) mantenere e mettere a disposizione su richiesta un documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
- c) attuare un sistema di gestione dei rischi per ogni medicinale;
- d) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dal piano di gestione dei rischi o quali condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo gli articoli 21 *bis*, 22 o 22 *bis*;
- e) apportare gli aggiornamenti al sistema di gestione dei rischi e monitorare i dati di farmacovigilanza, onde de-

terminare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

La persona qualificata di cui al primo comma, lettera a) risiede e svolge la propria attività nell'Unione ed è responsabile dell'istituzione e della gestione del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione comunica il nominativo e le informazioni per contattare la persona qualificata all'autorità competente e all'agenzia.

4. Fatte salve le disposizioni del paragrafo 3, le autorità nazionali competenti possono chiedere la nomina di una persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza a livello nazionale la quale riferisca alla persona qualificata responsabile delle attività della farmacovigilanza.

Articolo 104 bis

1. Fatti salvi i paragrafi 2, 3 e 4 del presente articolo, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012, non sono tenuti, in deroga all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), ad applicare un sistema di gestione dei rischi per ogni medicinale.

2. L'autorità nazionale competente può imporre un obbligo ad un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di applicare un sistema di gestione dei rischi di cui all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), se esistono problematiche circa i rischi che incidono sul rapporto rischio/beneficio di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'autorità nazionale competente obbliga inoltre il titolare dell'autorizzazione a presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi che intende introdurre per il medicinale in questione.

L'imposizione di tale obbligo deve essere debitamente motivata, deve essere notificata per iscritto e deve specificare il termine fissato per la presentazione della descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi.

3. L'autorità nazionale competente deve fornire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro trenta giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo, entro il termine da essa stabilito.

4. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità nazionale competente conferma l'obbligo, l'autorizzazione è modificata di conseguenza per inserire come condizione della medesima l'adozione delle misure quale parte del sistema di gestione dei rischi di cui all'articolo 21 *bis*, lettera a).

Articolo 105

La gestione dei fondi destinati alle attività di farmacovigilanza, al funzionamento delle reti di comunicazione e alla sorveglianza del mercato avviene sotto il controllo permanente delle autorità nazionali competenti per garantire la loro indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

Il primo paragrafo non preclude alle autorità nazionali competenti di riscuotere le tariffe dovute dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per lo svolgimento di tali attività da parte delle autorità nazionali competenti, a condizione che la loro indipendenza sia rigorosamente garantita nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

CAPO 2

Trasparenza e comunicazioni

Articolo 106

Ogni Stato membro istituisce e mantiene un portale web nazionale dei medicinali, collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004. Sui portali web nazionali dei medicinali gli Stati membri mettono a disposizione del pubblico almeno gli elementi seguenti:

- a) relazioni di valutazione pubbliche, unitamente a una loro sintesi;
- b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e foglietti illustrativi;
- c) sintesi dei piani di gestione dei rischi per i medicinali autorizzati a norma della presente direttiva;
- d) elenco dei medicinali di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- e) informazioni sui diversi mezzi per la segnalazione alle autorità nazionali competenti di sospetti effetti collaterali negativi dei medicinali da parte dei professionisti del settore sanitario e dei pazienti, compresi i moduli standard online di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Articolo 106 bis

1. Quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intende pubblicare informazioni relative a questioni di farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, è tenuto ad informarne le autorità nazionali competenti, l'agenzia e la Commissione contemporaneamente o prima di rendere pubblica l'informazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante.

2. Se non sussiste la necessità di effettuare l'annuncio con urgenza a fini di salvaguardia della salute pubblica, gli Stati membri, l'agenzia e la Commissione si informano al più tardi 24 ore prima della pubblicazione di informazioni su questioni di farmacovigilanza.

3. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri l'agenzia è responsabile del coordinamento tra le autorità nazionali competenti degli avvisi riguardanti la sicurezza e fornisce calendari per la pubblicazione delle informazioni.

Con il coordinamento dell'agenzia, gli Stati membri agiscono nella misura del possibile per concordare un messaggio comune sulla sicurezza del medicinale in questione e i calendari della loro pubblicazione. Su richiesta dell'agenzia, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito agli avvisi riguardanti la sicurezza.

4. Quando l'agenzia o le autorità nazionali competenti rendono pubbliche le informazioni di cui ai paragrafi 2 e 3, esse cancellano tutte le informazioni di natura personale o commercialmente riservata, a meno che la loro pubblicazione non sia necessaria a fini di salvaguardia della salute pubblica.

CAPO 3

Registrazione, comunicazione e valutazione dei dati di farmacovigilanza

Sezione 1

Registrazione e comunicazione dei sospetti effetti collaterali negativi

Articolo 107

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano tutti i sospetti effetti collaterali negativi nell'Unione o nei paesi terzi che gli vengono comunicati, sia spontaneamente dai pazienti o dai professionisti del settore sanitario, sia nel contesto di studi dopo l'autorizzazione.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che tali registrazioni siano accessibili presso un punto unico all'interno dell'Unione.

In deroga al primo comma, i sospetti effetti collaterali negativi che intervengono nell'ambito di uno studio clinico vanno registrati e comunicati a norma della direttiva 2001/20/CE.

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non rifiutano di tenere in considerazione comunicazioni di sospetti effetti collaterali negativi effettuate per via elettronica o mediante qualsiasi altro mezzo adeguato da pazienti e professionisti del settore sanitario.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla rete per la raccolta e il trattamento dei dati di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004 (in prosieguo la "banca dati Eudravigilance") informazioni su tutti i sospetti effetti collaterali negativi gravi che si verificano nell'Unione e nei paesi terzi entro i quindici giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutti i sospetti effetti collaterali negativi non gravi che si verificano nell'Unione entro i novanta giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

Per i medicinali contenenti le sostanze attive di cui all'elenco di pubblicazioni oggetto di monitoraggio da parte dell'agenzia a norma dell'articolo 27 del regolamento (CE) n. 726/2004, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a riferire alla banca dati Eudravigilance i sospetti effetti collaterali negativi menzionati nella letteratura medica elencata, bensì controllano tutta la restante letteratura medica e segnalano eventuali effetti collaterali negativi.

4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono procedure per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospetti effetti collaterali negativi. Essi inoltre raccolgono informazioni su tali segnalazioni nell'ambito del follow up e trasmettono gli aggiornamenti alla banca dati Eudravigilance.

5. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio collaborano con l'agenzia e gli Stati membri nella rilevazione di duplicati di rapporti su sospetti effetti collaterali negativi.

Articolo 107 bis

1. Ciascuno Stato membro registra tutti i sospetti effetti collaterali negativi che si verificano nel suo territorio e che gli vengono comunicati dai professionisti del settore sanitario e dai pazienti. Se del caso, gli Stati membri coinvolgono i pazienti e i professionisti del settore sanitario nel follow-up di tutti i rapporti che ricevono per soddisfare l'articolo 102, lettere c) ed e).

Gli Stati membri garantiscono che i rapporti riguardanti tali effetti collaterali possano essere trasmessi attraverso i portali web nazionali dei medicinali o mediante altri mezzi.

2. Per i rapporti trasmessi da un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri nel cui territorio sono stati registrati i sospetti effetti collaterali negativi possono coinvolgere il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel follow-up dei rapporti.

3. Gli Stati membri collaborano con l'agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella rile-

vazione di duplicati di rapporti su sospetti effetti collaterali negativi.

4. Entro i quindici giorni successivi al ricevimento dei rapporti su sospetti effetti collaterali negativi gravi di cui al paragrafo 1, gli Stati membri li trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance.

Entro novanta giorni dal ricevimento dei rapporti di cui al paragrafo 1, gli Stati membri trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance i rapporti riguardanti sospetti effetti collaterali negativi non gravi.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno accesso a detti rapporti attraverso la banca dati Eudravigilance.

5. Gli Stati membri garantiscono che i rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi derivanti da un errore connesso all'uso di un medicinale portati alla loro attenzione siano trasmessi alla banca dati Eudravigilance e a tutte le autorità, organismi, organizzazioni e/o istituzioni, responsabili della sicurezza dei pazienti all'interno di tale Stato membro. Essi garantiscono inoltre che le autorità responsabili dei medicinali all'interno di tale Stato membro siano informate in merito a qualsiasi sospetto effetto collaterale negativo comunicato a qualsiasi altra autorità all'interno di tale Stato membro. Tali rapporti sono opportunamente identificati nelle forme di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

6. A meno che vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza, i singoli Stati membri non impongono ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcuna obbligazione supplementare per la segnalazione di sospetti effetti collaterali negativi.

Sezione 2

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Articolo 107 ter

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono all'agenzia i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:

- sintesi dei dati pertinenti rispetto ai benefici e ai rischi del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'autorizzazione all'immissione in commercio;
- una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale;
- tutte le informazioni relative al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e riguardanti il volume delle prescrizioni del medicinale, compresa una stima dei gruppi di pazienti esposti al medicinale.

La valutazione di cui alla lettera b) deve essere basata su tutti i dati disponibili, compresi i dati dei test clinici su indicazioni e gruppi di pazienti non autorizzati.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono trasmessi per via elettronica.

2. L'agenzia mette i rapporti di cui al paragrafo 1 a disposizione delle autorità nazionali competenti, dei membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, del comitato per i medicinali per uso umano e del gruppo di coordinamento attraverso la banca dati di cui all'articolo 25 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004.

3. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui agli articoli 10, paragrafo 1, o all'articolo 10 *bis* e i titolari di registrazioni per i medicinali di cui agli articoli 14 o 16 *bis*, presentano rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali nei casi seguenti:

- a) se tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 21 *bis* o dell'articolo 22; oppure
- b) quando richiesto da una autorità competente sulla base di problematiche relative ai dati di farmacovigilanza o per la mancanza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le relazioni di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza richiesti sono trasmesse al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, che esamina se sia necessaria una relazione di valutazione unica per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti la stessa sostanza attiva e ne informa, secondo il caso, il gruppo di coordinamento o il comitato per i medicinali per uso umano, al fine di applicare le procedure di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 4 e 107 *sexies*.

Articolo 107 *quater*

1. La frequenza con cui devono essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le date di presentazione secondo la frequenza specificata sono calcolate a partire dalla data dell'autorizzazione.

2. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012, per le quali la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici

di aggiornamento sulla sicurezza non sono prescritte quale condizioni dell'autorizzazione stessa, presenta i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto stabilito dal secondo comma del presente paragrafo, finché nell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono previste un'altra frequenza o altre date di presentazione dei rapporti oppure queste non sono fissate a norma dei paragrafi 4, 5 o 6.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vanno presentati alle autorità competenti immediatamente se richiesti oppure nel rispetto di quanto segue:

- a) se il medicinale non è ancora stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi dopo l'autorizzazione e fino all'immissione in commercio;
- b) se il medicinale è stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio, una volta all'anno per i due anni seguenti e poi ogni tre anni.

3. Il paragrafo 2 si applica altresì ai medicinali che sono autorizzati soltanto in uno Stato membro e per i quali non si applica il paragrafo 4.

4. Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive, la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza risultanti dall'applicazione dei paragrafi 1 e 2 possono essere modificate e armonizzate per consentire la realizzazione di una valutazione unica nel contesto di una procedura di condivisione del lavoro sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e per fissare una data di riferimento per l'Unione a partire dalla quale siano calcolate le date di presentazione.

La frequenza armonizzata di presentazione dei rapporti e la data di riferimento per l'Unione possono essere stabilite, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, da uno degli organismi seguenti:

- a) il comitato per i medicinali per uso umano, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti la sostanza attiva in questione è stata rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004;
- b) il gruppo di coordinamento, nei casi diversi da quelli di cui alla lettera a).

La frequenza armonizzata per la trasmissione dei rapporti determinata a norma del primo e secondo comma è resa pubblica dall'agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano di conseguenza una domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

5. Ai fini del paragrafo 4 la data di riferimento per l'Unione per i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di altre sostanze attive sarà una delle seguenti:

- a) la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale contenente la sostanza attiva in questione o la stessa associazione di sostanze attive;
- b) se la data di cui alla lettera a) non può essere accertata, la più antica fra le date note di autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti la sostanza attiva in questione o la stessa associazione di sostanze attive.

6. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono avere la possibilità di trasmettere al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, richieste di fissazione delle date di riferimento per l'Unione o di modifica della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per uno dei motivi seguenti:

- a) per motivi connessi alla salute pubblica;
- b) per evitare una ripetizione della valutazione;
- c) per ottenere un'armonizzazione internazionale.

Tali richieste vanno presentate per iscritto e debitamente motivate. Il comitato per i medicinali per uso umano o il gruppo di coordinamento, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, approva o respinge tali richieste. Qualunque modifica nelle date o nella frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è resa pubblica dall'agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano di conseguenza una domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. L'agenzia deve pubblicare un elenco delle date di riferimento per l'Unione e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza attraverso il portale web europeo dei medicinali.

Ogni modifica delle date e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio in seguito all'applicazione dei paragrafi 4, 5 e 6 ha effetto sei mesi dopo la data della suddetta pubblicazione.

Articolo 107 quinquies

Le autorità nazionali competenti valutano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

Articolo 107 sexies

1. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e, nei casi di cui ai paragrafi da 4 a 6 dell'articolo 107 *quater*, per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali è stata fissata una data di riferimento per l'Unione nonché la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, va effettuata una valutazione unica di detti rapporti.

La valutazione unica va effettuata da una delle figure seguenti:

- a) uno Stato membro nominato dal gruppo di coordinamento qualora nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004; o
- b) un relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni in questione è stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004.

Nella selezione dello Stato membro a norma del secondo comma, lettera a), il gruppo di coordinamento deve accertare se uno Stato membro non stia agendo da Stato membro di riferimento, a norma dell'articolo 28, paragrafo 1.

2. Lo Stato membro o il relatore, a seconda dei casi, redigono una relazione di valutazione entro sessanta giorni dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e lo trasmettono all'agenzia e agli Stati membri interessati. L'agenzia trasmette la relazione al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Entro trenta giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono presentare le proprie osservazioni all'agenzia e al relatore o allo Stato membro.

3. Ricevute le osservazioni di cui al paragrafo 2, entro quindici giorni il relatore o lo Stato membro aggiornano la relazione di valutazione, tenendo conto delle eventuali osservazioni presentate, e lo trasmettono al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Quest'ultimo lo adotta con o senza modifiche nel corso della sua riunione successiva e formula una raccomandazione. Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti con le relative motivazioni. L'agenzia inserisce la relazione di valutazione adottata e la raccomandazione nella banca dati istituita ai sensi dell'articolo 25 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004 e trasmettono entrambe al titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Articolo 107 septies

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, le autorità nazionali competenti decidono se sia necessario intervenire in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

All'occorrenza, le autorità competenti mantengono, variano, sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 107 octies

1. Qualora venga effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomandano un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni all'immissione in commercio, a norma dell'articolo 107 *sexies*, paragrafo 1, tra le quali non figurano autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al titolo II, capo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro trenta giorni dal ricevimento del rapporto del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, lo esamina e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione adottata.

2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario per l'attuazione stabilito nell'accordo.

In caso di variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione di maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento viene trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento acclude una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora venga effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomandano un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni, a norma dell'articolo 107 *sexies*, paragrafo 1, tra le quali figura almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento del rapporto del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, lo esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione del parere.

Se tale parere del comitato per i medicinali per uso umano diverge dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

4. Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
- b) se il parere stabilisce che servono interventi normativi relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca le autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

All'adozione della decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della presente direttiva.

Alla decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera b) si applica l'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004. Quando la Commissione adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 *bis* della presente direttiva.

Sezione 3

Rilevamento del segnale

Articolo 107 *nonies*

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati nel rispetto della presente direttiva, le autorità nazionali competenti, in collaborazione con l'agenzia, adottano i seguenti provvedimenti:

- a) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dai piani di gestione dei rischi o delle condizioni di cui agli articoli 21 *bis*, 22 o 22 *bis*;
- b) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione dei rischi;
- c) monitorare i dati della banca Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o modificati o se tali rischi abbiano un impatto sul rapporto rischio/beneficio.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza effettua l'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali su rischi nuovi o su rischi che si sono modificati e su modifiche del rapporto rischio/beneficio. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessario intervenire successivamente, la valutazione di detti segnali e l'accordo sulle eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio vanno completati entro tempi congrui alla portata e alla gravità del problema.

3. L'agenzia e le autorità nazionali competenti e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si informano qualora vengano rilevati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.

Gli Stati membri garantiscono che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio informino l'agenzia e le autorità nazionali competenti qualora vengano rilevati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.

Sezione 4

Procedura d'urgenza dell'Unione

Articolo 107 *decies*

1. Uno Stato membro o la Commissione, se del caso, avviano la procedura di cui alla presente sezione infor-

mando gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione quando si ritiene necessario un intervento urgente, a seguito della valutazione dei dati connessi alle attività di farmacovigilanza, in uno qualsiasi dei seguenti casi:

- a) se intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) se intende vietare la fornitura di un medicinale;
- c) se intende rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- d) se il titolare dell'autorizzazione gli comunica che, per motivi di sicurezza, ha interrotto l'immissione in commercio di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione o intende farlo;
- e) se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni.

L'agenzia verifica se il problema di sicurezza si riferisce a medicinali diversi da quello contemplato dalle informazioni, o se è comune a tutti i prodotti appartenenti alla stessa categoria o classe terapeutica.

Nel caso in cui il medicinale in questione sia autorizzato in più di uno Stato membro, l'agenzia comunica tempestivamente al promotore del procedimento il risultato di questa verifica, e si applicano le procedure di cui agli articoli 107 *undecies* e 107 *duodecies*. In caso contrario, il problema di sicurezza è affrontato dallo Stato membro interessato. L'agenzia o lo Stato membro, a seconda del caso, trasmettono l'informazione che la procedura è stata avviata ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Fatte salve le disposizioni del paragrafo 1 del presente articolo e degli articoli 107 *undecies* e 107 *duodecies*, uno Stato membro può, se è necessaria un'azione urgente per salvaguardare la salute pubblica, sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso del medicinale in questione sul suo territorio, fino all'adozione di una decisione definitiva. Esso informa la Commissione, l'agenzia e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo, in merito ai motivi della propria azione.

3. In qualsiasi fase della procedura di cui agli articoli da 107 *undecies* a 107 *duodecies*, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato di adottare immediatamente provvedimenti temporanei.

Se la portata della procedura, stabilita a norma del paragrafo 1, comprende medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione, in qualsiasi fase della procedura avviata a norma della presente sezione, può adottare immediatamente provvedimenti temporanei riguardanti tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. Le informazioni di cui al presente articolo possono riguardare singoli medicinali o una serie di medicinali o una classe terapeutica.

Se l'agenzia accerta che il problema di sicurezza riguarda anche medicinali non oggetto delle informazioni o è comune a tutti i prodotti medicinali della stessa serie o della stessa classe terapeutica, estende la portata della procedura di conseguenza.

Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, i medicinali autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 appartenenti a tale serie o a tale classe devono anch'essi essere inclusi nella procedura.

5. Quando comunica le informazioni di cui al paragrafo 1, lo Stato membro mette a disposizione dell'agenzia tutte le informazioni scientifiche di cui dispone e le sue eventuali valutazioni.

Articolo 107 undecies

1. Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 107 *decies*, paragrafo 1, l'agenzia annuncia pubblicamente l'avvio della procedura attraverso il portale web europeo dei medicinali. Contestualmente, gli Stati membri possono annunciare pubblicamente l'avvio sui propri portali nazionali dei medicinali.

L'annuncio specifica la questione deferita all'Agenzia a norma dell'articolo 107 *decies* e i prodotti medicinali e, se del caso, le sostanze attive in questione. Deve inoltre contenere informazioni relative al diritto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, dei professionisti del settore sanitario e del pubblico di presentare all'agenzia informazioni pertinenti alla procedura e alle modalità di presentazione di dette informazioni.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza valuta la questione presentata all'agenzia a norma dell'articolo 107 *decies*. Il relatore collabora strettamente con il relatore designato dal comitato per i medicinali per uso umano e lo Stato membro di riferimento per i medicinali in questione.

Ai fini di tale valutazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare osservazioni per iscritto.

Quando lo richiede l'urgenza della questione il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può organizzare audizioni pubbliche quando lo ritenga opportuno per giustificati motivi, soprattutto per quanto riguarda la portata e la gravità del problema di sicurezza. Le audizioni pubbliche vengono organizzate in linea con le modalità specificate dall'agenzia e annunciate sul portale web europeo dei medicinali. L'annuncio specifica le modalità di partecipazione.

Nel corso dell'audizione pubblica, si presta particolare attenzione all'effetto terapeutico del medicinale.

L'agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 78 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Se un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio o un'altra persona intendono presentare informazioni pertinenti all'oggetto della procedura che contengono dati riservati possono chiedere il permesso di trasmettere tali dati al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza nel corso di un'audizione non pubblica.

3. Entro sessanta giorni dalla trasmissione delle informazioni il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi sulla quale è basata tenuto debito conto dell'effetto terapeutico del medicinale. La raccomandazione menziona le posizioni divergenti con le relative motivazioni. In caso di urgenza, e su proposta del presidente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può stabilire un termine più breve. La raccomandazione può includere una o più delle seguenti conclusioni:

- a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello dell'Unione;
- b) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve svolgere un'ulteriore valutazione dei dati unitamente al follow-up dei risultati di tale valutazione;
- c) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nonché la successiva valutazione dei risultati di tale studio;
- d) gli Stati membri o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi;

e) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, revocata o non rinnovata;

f) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere variata.

Ai fini del primo comma, lettera d), la raccomandazione specifica i provvedimenti raccomandati per ridurre al minimo i rischi e le condizioni o restrizioni cui dovrebbe essere subordinata l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Se, nei casi di cui al primo comma, lettera f), si raccomanda di modificare o aggiungere informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o sull'etichetta o nel foglietto illustrativo, la raccomandazione deve suggerire la formulazione delle informazioni modificate o aggiunte e l'ubicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, sull'etichetta o nel foglietto illustrativo.

Articolo 107 duodecies

1. Qualora la portata della procedura, come stabilito dall'articolo 107 *decies*, paragrafo 4, non comprenda autorizzazioni rilasciate secondo la procedura di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, comprendente un calendario di attuazione della posizione concordata. Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, su proposta del presidente il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.

2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario di attuazione stabilito nell'accordo.

Nel caso in cui si raggiunga un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprensiva di un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34. Tuttavia, in deroga

all'articolo 34, paragrafo 1, è applicata la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento acclude una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora la portata della procedura, come indicato nell'articolo 107 *decies*, paragrafo 4, comprenda almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo delle autorizzazioni in questione. Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, su proposta del presidente il comitato per i medicinali per uso umano può decidere un termine più breve.

Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

4. Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure necessarie nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
- b) quando il parere stabilisce che servono interventi normativi, adotta una decisione intesa a variare, sospendere, revocare o rifiutare di rinnovare le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

All'adozione della decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera a) e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della presente direttiva. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1, della presente direttiva, si applica la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2, della medesima.

L'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica alla decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera b). Tuttavia, in deroga all'articolo 10, paragrafo 2, del suddetto regolamento, si applica la procedura di cui all'articolo 87, paragrafo 2, del medesimo. Quando la Commissione adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 *bis* della presente direttiva.

Sezione 5

Pubblicazione delle valutazioni

Articolo 107 terdecies

L'agenzia pubblica le conclusioni finali della valutazione, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 107 *ter* a 107 *duodecies* sul portale web europeo dei medicinali.

CAPO 4

Monitoraggio degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Articolo 107 quaterdecies

1. Il presente capo si applica agli studi di sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su base volontaria oppure in conformità ad obblighi imposti ai sensi degli articoli 21 *bis* o 22 *bis*, che contemplano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti o professionisti del settore sanitario.

2. Il presente capo non pregiudica le norme nazionali e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi di sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione.

3. Gli studi non vengono svolti qualora il fatto di svolgerli promuova l'uso di un medicinale.

4. I pagamenti corrisposti ai professionisti del settore sanitario per la partecipazione agli studi non interventistici dopo l'autorizzazione sono limitati alla compensazione del tempo impiegato e al rimborso delle spese sostenute.

5. L'autorità nazionale competente può richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare il protocollo e le relazioni di avanzamento alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la relazione finale alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati.

7. Durante lo svolgimento di uno studio, il titolare dell'autorizzazione effettua un monitoraggio dei dati generati e ne esamina le conseguenze sul rapporto rischio/beneficio del medicinale in questione.

Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio del medicinale è comunicata alle autorità competenti dello Stato membro in cui il medicinale sia stato autorizzato ai sensi dell'articolo 23.

L'obbligo di cui al secondo comma non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 107 *ter*.

8. Gli articoli da 107 *quindicies* a 107 *octodecies* si applicano esclusivamente agli studi di cui al paragrafo 1, che sono effettuati conformemente ad un obbligo imposto a norma degli articoli 21 *bis* o 22 *bis*.

Articolo 107 quindicies

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'autorizzazione presenta un progetto di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, ad eccezione degli studi che si svolgono in un solo Stato membro che prescrive lo studio ai sensi dell'articolo 22 *bis*. Per tali studi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo all'autorità nazionale competente dello Stato membro in cui si svolge lo studio.

2. Entro sessanta giorni dalla trasmissione del progetto di protocollo l'autorità nazionale competente o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblicano:

- a) una lettera di approvazione del progetto di protocollo;
- b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione, nei casi seguenti:
 - i) qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;
 - ii) qualora ritenga che la progettazione dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; oppure
- c) una lettera con cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica che lo studio costituisce un test clinico rientrante nell'ambito d'applicazione della direttiva 2001/20/CE.

3. Lo studio può iniziare solo quando è stata rilasciata l'approvazione scritta dell'autorità nazionale competente o del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Se è stata rilasciata una lettera di approvazione di cui al paragrafo 2, lettera a), il titolare dell'autorizzazione trasmette il protocollo alle autorità competenti degli Stati membri in cui si dovrà svolgere lo studio e può quindi iniziare lo studio sulla base del protocollo approvato.

Articolo 107 sexdecies

Dopo l'avvio di uno studio le eventuali modifiche sostanziali del protocollo vanno presentate, prima della loro applicazione, all'autorità nazionale competente o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. L'autorità nazionale competente o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, secondo il caso, valutano le modifiche e comunicano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il proprio avallo o la propria obiezione. Se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica agli Stati membri il luogo in cui è effettuato lo studio.

Articolo 107 septdecies

1. Dopo il completamento dello studio una relazione finale sul medesimo va trasmessa all'autorità nazionale competente o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati, a meno che l'autorità nazionale competente o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non abbiano concesso una deroga scritta.

2. Il titolare dell'autorizzazione valuta se i risultati dello studio abbiano un impatto sulle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se necessario, presenta alle autorità nazionali competenti una richiesta di variare l'autorizzazione.

3. Unitamente alla relazione finale dello studio, il titolare dell'autorizzazione presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'autorità nazionale competente o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Articolo 107 octodecies

1. Basandosi sui risultati dello studio e previa consultazione del titolare dell'autorizzazione, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può adottare raccomandazioni sull'autorizzazione all'immissione in commercio, indicando i motivi sui quali si fondano. Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti e le relative motivazioni.

2. Quando vengono pubblicate raccomandazioni sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione per un medicinale autorizzato dagli Stati membri a norma della presente direttiva, gli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento concordano una posizione sulla questione tenendo conto della racco-

mandazione di cui al paragrafo 1 e inserendo un calendario per l'attuazione della posizione concordata.

Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per variare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario di attuazione stabilito nell'accordo.

Nel caso in cui sia raggiunto un accordo sulla variazione, il titolare dell'autorizzazione presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo entro il calendario di attuazione stabilito.

L'accordo è pubblicato sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione di maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri diverga dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento acclude una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

CAPO 5

Attuazione, delega e orientamenti

Articolo 108

Al fine di armonizzare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva, la Commissione adotta misure di esecuzione negli ambiti seguenti per i quali sono previste attività di farmacovigilanza nell'articolo 8, paragrafo 3, e negli articoli 101, 104, 104 bis, 107, 107 bis, 107 nonies, 107 quindecies e 107 septdecies:

- a) contenuto e conservazione del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità nazionali competenti e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- c) uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;
- d) requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati Eudravigilance al fine di stabilire se esistano rischi nuovi o se i rischi si siano modificati;
- e) formato e contenuto della trasmissione per via elettronica dei sospetti effetti collaterali negativi da parte degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- f) formato e contenuto dei rapporti periodici elettronici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione dei rischi;
- g) formato dei protocolli, delle sintesi e dei rapporti finali relativi agli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

Tali misure tengono conto dell'attività di armonizzazione internazionale svolta nel settore della farmacovigilanza e, ove necessario, sono riviste al fine di tenere conto dei progressi tecnici e scientifici. Tali misure sono adottate secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

Articolo 108 bis

Al fine di facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza all'interno dell'Unione, l'agenzia, in cooperazione con le autorità competenti e altre parti interessate elabora:

- a) orientamenti sulla buona pratica di farmacovigilanza sia per le autorità competenti che per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;
- b) orientamenti scientifici per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

Articolo 108 ter

La Commissione pubblica una relazione sullo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte degli Stati membri entro il 21 luglio 2015 e, in seguito, ogni tre anni.»

21) l'articolo 111 è così modificato:

- a) il paragrafo 1 è modificato come segue:
 - i) il primo comma è sostituito dal seguente:

«In cooperazione con l'agenzia, l'autorità competente dello Stato membro interessato si assicura, con ispe-

zioni e, se necessario, ispezioni senza preavviso, nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine di effettuare controlli su campione, che le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate. Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni con l'agenzia sia sulle ispezioni programmate e sia sulle ispezioni che sono state condotte con l'agenzia. Gli Stati membri e l'agenzia cooperano nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi.»;

- ii) al quinto comma, la lettera d) è sostituita dalla seguente:

«d) a ispezionare i locali, le registrazioni, i documenti e il documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detti titolari di realizzare le attività di cui al titolo IX.»;

- b) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Dopo ogni ispezione di cui al paragrafo 1, l'autorità competente redige un verbale in cui riferisce se l'entità oggetto dell'ispezione rispetta i principi e gli orientamenti della buona pratica di fabbricazione e della buona pratica di distribuzione di cui agli articoli 47 e 84, oppure se il titolare dell'autorizzazione rispetta le prescrizioni di cui al titolo IX.

L'autorità competente che ha svolto l'ispezione comunica il contenuto dei verbali all'entità oggetto dell'ispezione.

Prima di adottare il verbale l'autorità competente fornisce all'entità oggetto dell'ispezione l'opportunità di presentare osservazioni.»;

- c) il paragrafo 7 è sostituito dal seguente:

«7. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1, lettere a, b) e c) o l'ispezione di un distributore di medicinali o di sostanze attive o di un fabbricante di eccipienti utilizzati come materiali di partenza accerta l'inosservanza da parte dell'entità oggetto dell'ispezione degli obblighi di legge e/o dei principi e degli orientamenti delle buone prassi di fabbricazione o delle buone pratiche di distribuzione previsti dalla normativa dell'Unione, tale informazione è iscritta nella banca dati dell'Unione di cui al paragrafo 6.»;

d) è aggiunto il seguente paragrafo:

«8. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1, lettera d), accerta l'inosservanza da parte del titolare dell'autorizzazione del sistema di farmacovigilanza come descritto nel documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza e nel titolo IX, l'autorità competente dello Stato membro in questione richiama l'attenzione del titolare dell'autorizzazione su tali insufficienze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni.

In tal caso lo Stato membro in questione informa gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione.

Se del caso lo Stato membro in questione adotta i provvedimenti necessari a garantire che il titolare dell'autorizzazione sia oggetto di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive.»

22) l'articolo 116 è sostituito dal seguente:

«Articolo 116

Le autorità competenti sospendono, revocano o variano l'autorizzazione all'immissione in commercio allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo o privo di efficacia terapeutica, che il rapporto rischio/beneficio non sia favorevole, o infine che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'efficacia terapeutica è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere sospesa, revocata o variata anche qualora si riscontrino che le informazioni presenti nella domanda a norma degli articoli 8, 10 o 11 sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 23, o quando non sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis o non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 112.»

23) l'articolo 117 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è così modificato:

i) la lettera a) è sostituita dalla seguente:

«a) il medicinale è nocivo; oppure;

ii) la lettera c) è sostituita dalla seguente:

«c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole; oppure;

b) è aggiunto il paragrafo seguente:

«3. L'autorità competente, per un medicinale la cui fornitura è stata vietata o che è stata ritirato dal mercato a norma dei paragrafi 1 e 2, in circostanze eccezionali e per un periodo transitorio può consentire la fornitura del medicinale a pazienti già in cura con il medicinale.»

24) sono inseriti gli articoli seguenti:

«Articolo 121 bis

1. Il potere di adottare gli atti delegati di cui all'articolo 22 ter è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal 20 gennaio 2011. La Commissione redige una relazione sui poteri delegati entro sei mesi prima che giunga a scadenza il periodo di cinque anni. La delega di poteri è automaticamente prorogata per periodi di identica durata, tranne in caso di revoca da parte del Parlamento europeo o del Consiglio ai sensi dell'articolo 121 ter.

2. Non appena adottato un atto delegato, la Commissione lo notifica simultaneamente al Parlamento europeo e al Consiglio.

3. Il potere conferito alla Commissione di adottare atti delegati è soggetto alle condizioni stabilite dagli articoli 121 ter e 121 quater.

Articolo 121 ter

1. La delega dei poteri di cui all'articolo 22 ter può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio.

2. L'istituzione che ha avviato una procedura interna per decidere l'eventuale revoca della delega di poteri informa l'altra istituzione e la Commissione entro un termine ragionevole prima di prendere una decisione definitiva, specificando i poteri delegati che potrebbero essere oggetto di revoca e le eventuali motivazioni della revoca.

3. La decisione di revoca pone fine alla delega dei poteri specificati nella decisione medesima. Questa prende effetto immediatamente o a una data successiva ivi specificata. La decisione di revoca non incide sulla validità degli atti delegati già in vigore. Essa è pubblicata nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Articolo 121 quater

1. Il Parlamento europeo o il Consiglio possono sollevare obiezioni ad un atto delegato entro due mesi dalla data di notifica.

Su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio, detto periodo è prorogato di due mesi.

2. Se, allo scadere del periodo di cui al paragrafo 1, né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni all'atto delegato, esso è pubblicato nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* ed entra in vigore alla data indicata nell'atto medesimo.

L'atto delegato può essere pubblicato nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* ed entrare in vigore prima della scadenza del suddetto periodo se il Parlamento europeo e il Consiglio hanno entrambi informato la Commissione che non intendono muovere obiezioni.

3. Se né il Parlamento europeo né il Consiglio sollevano obiezioni a un atto delegato entro il periodo di cui al paragrafo 1, quest'ultimo non entra in vigore. L'istituzione che solleva obiezioni all'atto delegato ne illustra le ragioni.»

25) all'articolo 122, il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. Su domanda motivata, gli Stati membri inviano i rapporti previsti dall'articolo 111, paragrafo 3, in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'agenzia.»

26) all'articolo 123, il paragrafo 4 è sostituito dal seguente:

«4. L'agenzia pubblica ogni anno un elenco dei medicinali per i quali sono state respinte, revocate o sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio e la cui fornitura è stata vietata o che sono stati ritirati dal mercato.»

27) all'articolo 126 *bis*, i paragrafi 2 e 3 sono sostituiti dai seguenti:

«2. Se uno Stato membro si avvale di tale possibilità, esso adotta le misure necessarie per assicurare che i requisiti della presente direttiva, in particolare quelli previsti nei titoli V, VI, VIII, IX e XI, siano rispettati. Gli Stati membri possono decidere che l'articolo 63, paragrafi 1 e 2 non si applichi ai medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1.

3. Prima di accordare tale autorizzazione all'immissione in commercio, uno Stato membro:

- a) notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro in cui il medicinale interessato è autorizzato la proposta di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del presente articolo per quanto riguarda il medicinale in questione;
- b) può chiedere all'autorità competente del suddetto Stato membro di fornire una copia della relazione di valutazione di cui all'articolo 21, paragrafo 4, e dell'autorizzazione all'immissione in commercio in vigore per

quanto riguarda il medicinale in questione. In caso di richiesta in tal senso, l'autorità competente di detto Stato membro fornisce, entro trenta giorni dal ricevimento della richiesta, una copia della relazione di valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.»

28) l'articolo 127 *bis* è sostituito dal seguente:

«Articolo 127 *bis*

Nel caso di un medicinale da autorizzare ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, se il comitato per i medicinali per uso umano fa riferimento nel suo parere a condizioni o restrizioni raccomandate, come previsto all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c *bis*), c *ter*) o c *quater*), di tale regolamento, la Commissione può adottare una decisione destinata agli Stati membri, secondo la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della presente direttiva, per l'attuazione delle condizioni o restrizioni previste.»

Articolo 2

Disposizioni transitorie

1. Per quanto riguarda l'obbligo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tenere aggiornato e mettere a disposizione su richiesta un documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza per uno o più medicinali di cui all'articolo 104, paragrafo 3, lettera b) della direttiva 2001/83/CE, nella versione modificata dalla presente direttiva, gli Stati membri garantiscono che l'obbligo si applichi alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2011 o a decorrere:

- a) dalla data in cui sono rinnovate tali autorizzazioni all'immissione in commercio; o
- b) dalla scadenza di un periodo di tre anni a decorrere dal 21 luglio 2011,

a seconda della prima data utile.

2. Gli Stati membri garantiscono che la procedura di cui agli articoli da 107 *quaterdecies* a 107 *octodecies* della direttiva 2001/83/CE, nella versione modificata dalla presente direttiva, si applichi solo agli studi avviati dopo il 21 luglio 2011.

3. Per quanto riguarda l'obbligo di trasmissione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni sui sospetti effetti collaterali negativi in formato elettronico alla banca dati Eudravigilance, di cui all'articolo 107, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla presente direttiva, gli Stati membri provvedono affinché tale obbligo si applichi a decorrere da sei mesi dopo che l'agenzia ha stabilito e annunciato le funzionalità della banca dati.

4. Finché l'agenzia non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, modificato dal regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾ i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio riferiscono, entro i quindici giorni successivi al giorno in cui il titolare interessato è venuto a conoscenza dell'evento, tutti i sospetti effetti collaterali negativi gravi che si verificano nell'Unione all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio è avvenuto l'incidente e tutti i sospetti effetti collaterali negativi gravi che si verificano nel territorio di un paese terzo all'agenzia e, se ne viene fatta richiesta, alle autorità competenti degli Stati membri in cui il medicinale è autorizzato.

5. Finché l'agenzia non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, modificato dal regolamento (UE) n. 1235/2010, l'autorità competente di uno Stato membro può imporre ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di riferirle tutti i sospetti effetti collaterali negativi non gravi che si verificano nel territorio di tale Stato membro, entro novanta giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato è venuto a conoscenza dell'evento.

6. Durante questo periodo, gli Stati membri provvedono affinché i rapporti di cui al paragrafo 4, che riferiscono in ordine agli eventi che si sono verificati nel loro territorio, siano messe sollecitamente a disposizione della banca dati Eudravigilance e, in ogni caso, entro i quindici giorni dalla notifica di sospetti effetti collaterali negativi gravi.

7. Per quanto riguarda l'obbligo di trasmissione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza all'agenzia di cui all'articolo 107 *ter*, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla presente direttiva, le autorità nazionali competenti provvedono affinché tale obbligo si applichi dodici mesi dopo che l'agenzia ha stabilito e annunciato le funzionalità della banca dati.

Finché l'agenzia non sarà in grado di assicurare le funzionalità convenute per il deposito dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono i rapporti periodici di aggior-

namento sulla sicurezza a tutti gli Stati membri in cui il medicinale è stato autorizzato.

Articolo 3

Recepimento

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano entro il 21 luglio 2012 le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie a conformarsi alla presente direttiva. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni.

Gli Stati membri applicano tali disposizioni a decorrere dal 21 luglio 2012.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità di tale riferimento sono decise dagli Stati membri.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni essenziali di diritto interno che essi adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

Articolo 4

Entrata in vigore

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Articolo 5

Destinatari

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Strasburgo, il 15 dicembre 2010.

Per il Parlamento europeo

Il presidente

J. BUZEK

Per il Consiglio

Il presidente

O. CHASTEL

⁽¹⁾ Cfr. pag. 1 della presente Gazzetta ufficiale.