

REGOLAMENTO (UE) 2019/5 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
dell'11 dicembre 2018

che modifica il regolamento (CE) n. 726/2004 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, il regolamento (CE) n. 1901/2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e 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⁾,

previa consultazione del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria ⁽²⁾,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 2001/82/CE ⁽³⁾ e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁴⁾ costituiscono il quadro normativo dell'Unione per la fabbricazione, l'autorizzazione e la distribuzione dei medicinali veterinari. Alla luce dell'esperienza e a seguito della valutazione condotta dalla Commissione sul funzionamento del mercato interno dei medicinali veterinari, il quadro normativo per i medicinali veterinari è stato riesaminato ed è stato adottato il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁵⁾ sui medicinali veterinari, in vista dell'armonizzazione delle disposizioni legislative degli Stati membri.
- (2) È opportuno mantenere nel regolamento (CE) n. 726/2004 talune disposizioni relative ai medicinali veterinari, in particolare quelle relative all'Agenzia europea per i medicinali («Agenzia»), tuttavia dal momento che le procedure applicabili all'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata dei medicinali veterinari sono stabilite nel regolamento (UE) 2019/6, le parti del regolamento (CE) n. 726/2004 relative alle procedure per tali autorizzazioni all'immissione in commercio e che sono disciplinate dal regolamento (UE) 2019/6 dovrebbero essere soppresse.
- (3) I costi delle procedure e dei servizi associati al funzionamento del regolamento (CE) n. 726/2004 devono essere a carico delle imprese che mettono i medicinali a disposizione sul mercato e delle imprese che chiedono un'autorizzazione. Poiché il regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio ⁽⁶⁾ e il regolamento (UE) n. 658/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁷⁾ stabiliscono le tariffe spettanti all'Agenzia per i servizi che fornisce, nel regolamento (CE) n. 726/2004 non è necessario mantenere disposizioni sulla struttura e sul livello di tali tariffe. Tuttavia, al fine di garantire che l'intero quadro giuridico vigente relativo alle tariffe spettanti all'Agenzia per i medicinali per uso umano e i medicinali veterinari resti immutato fino a quando non sarà stato raggiunto un accordo sulle modifiche da apportarvi, è opportuno prevedere che il regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione ⁽⁸⁾ rimanga in vigore e continui ad applicarsi a meno che e fintantoché non sarà abrogato. Nel riesaminare il quadro normativo relativo alle tariffe spettanti all'Agenzia, la Commissione dovrebbe prestare attenzione ai potenziali rischi collegati alle fluttuazioni delle entrate dell'Agenzia generate dalle tariffe.

⁽¹⁾ GU C 242 del 23.7.2015, pag. 39.

⁽²⁾ Posizione del Parlamento europeo del 25 ottobre 2018 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 26 novembre 2018.

⁽³⁾ Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1).

⁽⁴⁾ 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 (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

⁽⁵⁾ Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (cfr. pag. 43 della presente Gazzetta ufficiale).

⁽⁶⁾ Regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, concernente i diritti spettanti all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L 35 del 15.2.1995, pag. 1).

⁽⁷⁾ Regolamento (UE) n. 658/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 maggio 2014, sulle tariffe pagabili all'Agenzia europea per i medicinali per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza relative ai medicinali per uso umano (GU L 189 del 27.6.2014, pag. 112).

⁽⁸⁾ Regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione, del 15 dicembre 2005, che stabilisce, in base al regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, le norme relative al pagamento delle tasse spettanti all'Agenzia europea per i medicinali da parte delle microimprese e delle piccole e medie imprese nonché le norme relative all'assistenza amministrativa che queste ricevono dall'Agenzia (GU L 329 del 16.12.2005, pag. 4).

- (4) Prima di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio in uno o più Stati membri, un medicinale per uso umano deve essere in genere sottoposto a studi approfonditi, volti a garantirne la sicurezza, l'elevata qualità e l'efficacia di impiego per la popolazione destinataria. Tuttavia, nel caso di alcune categorie di medicinali per uso umano, per rispondere a esigenze mediche insoddisfatte dei pazienti e nell'interesse della salute pubblica, può essere necessario rilasciare autorizzazioni all'immissione in commercio sulla base di dati meno completi di quelli normalmente richiesti. Il rilascio di tali autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbe essere subordinato a obblighi specifici. Le categorie di medicinali per uso umano interessate dovrebbero comprendere i medicinali, inclusi i medicinali orfani, volti a trattare, prevenire o diagnosticare malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, o destinati a essere utilizzati in situazioni di emergenza per reagire a minacce per la salute pubblica. Il regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione⁽⁹⁾ fissa norme dettagliate relative a dette autorizzazioni all'immissione in commercio che sono subordinate a obblighi specifici. Tali norme dovrebbero essere mantenute, ma è opportuno consolidarle trasferendo i loro elementi centrali nel regolamento (CE) n. 726/2004, mantenendo al contempo una delega di poteri che consenta alla Commissione di integrare il regolamento (CE) n. 726/2004 adeguando le procedure e le disposizioni per il rilascio e il rinnovo delle suddette autorizzazioni all'immissione in commercio e specificando le categorie di medicinali che soddisfano i requisiti di tale regolamento per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a obblighi specifici.
- (5) Le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano sono rilasciate da un'autorità competente di uno Stato membro, a norma della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹⁰⁾, o dalla Commissione, a norma del regolamento (CE) n. 726/2004. Tale direttiva e tale regolamento costituiscono anche le basi giuridiche per l'esame delle domande di variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio. La direttiva 2009/53/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹¹⁾ ha ulteriormente armonizzato il sistema utilizzato per l'esame delle domande di variazioni al fine di coprire anche molti medicinali autorizzati in base a procedure meramente nazionali. Tale sistema, definito dal regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione⁽¹²⁾, come modificato in seguito all'adozione della direttiva 2009/53/CE, dovrebbe essere mantenuto. È opportuno tuttavia consolidare detto sistema, trasferendone gli elementi centrali nella direttiva 2001/83/CE e nel regolamento (CE) n. 726/2004, mantenendo al contempo in entrambi gli atti una delega di poteri che consenta alla Commissione di integrare detti elementi stabilendo altri elementi necessari e di adattare il sistema per l'esame delle domande di variazione attualmente in vigore al progresso tecnico e scientifico. Dal momento che le disposizioni relative alle variazioni contenute nella direttiva 2001/83/CE dovrebbero continuare a essere allineate a quelle del regolamento (CE) n. 726/2004, è opportuno introdurre le stesse modifiche in entrambi i suddetti atti.
- (6) L'Agenzia dovrebbe fornire consulenza per l'accettazione a livello normativo di metodi di sviluppo innovativi in relazione alle attività di ricerca e sviluppo nel campo dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari.
- (7) Dal 2015 l'Agenzia, l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie pubblicano relazioni congiunte sull'analisi integrata del consumo di agenti antimicrobici e dell'insorgenza della resistenza agli antimicrobici (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis Reports – JIACRA). È opportuno che l'Agenzia continui a contribuire alle relazioni periodiche sulla resistenza agli antimicrobici almeno ogni tre anni. Data la gravità della minaccia rappresentata dalla resistenza agli antimicrobici, è auspicabile che la frequenza delle relazioni sia intensificata, entro i limiti posti dalla fattibilità e dall'affidabilità dei dati.
- (8) Al fine di garantire il rispetto di determinati obblighi relativi alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione dovrebbe poter imporre sanzioni pecuniarie. Nel valutare le responsabilità per il mancato rispetto di tali obblighi e nell'imporre le suddette sanzioni, è importante che esistano strumenti che consentano di tener conto del fatto che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio potrebbero essere parte di un'entità economica più ampia. In caso contrario, vi è un rischio chiaro e identificabile che in caso di mancato rispetto di tali obblighi ci si possa sottrarre alle responsabilità, con possibili ripercussioni sulla capacità di imporre sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive.

⁽⁹⁾ Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione, del 29 marzo 2006, relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 92 del 30.3.2006, pag. 6).

⁽¹⁰⁾ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

⁽¹¹⁾ Direttiva 2009/53/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 giugno 2009, che modifica le direttive 2001/82/CE e 2001/83/CE per quanto concerne le modifiche dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali (GU L 168 del 30.6.2009, pag. 33).

⁽¹²⁾ Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7).

- (9) Norme dettagliate relative alle sanzioni finanziarie per inosservanza di determinati obblighi stabiliti dal regolamento (CE) n. 726/2004 e dal regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹³⁾ sono specificate nel regolamento (CE) n. 658/2007⁽¹⁴⁾. Tali norme dovrebbero essere mantenute, ma è opportuno consolidarle trasferendone gli elementi centrali e l'elenco che specifica tali obblighi nel regolamento (CE) n. 726/2004, pur mantenendo una delega di poteri che consenta alla Commissione di integrare il regolamento (CE) 726/2004 stabilendo procedure per l'irrogazione di tali sanzioni finanziarie. Il regolamento (CE) n. 1901/2006 dovrebbe essere modificato per tenere conto del fatto che la specificazione degli obblighi previsti da tale regolamento soggetti a sanzioni finanziarie è stabilita dal regolamento (CE) n. 726/2004, unitamente ai poteri che consentono alla Commissione di stabilire procedure per irrogare tali sanzioni finanziarie.
- (10) Per effetto dell'entrata in vigore del trattato di Lisbona, è opportuno allineare agli articoli 290 e 291 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE) le competenze conferite alla Commissione ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004. Al fine di integrare o modificare determinati elementi non essenziali del regolamento (CE) n. 726/2004 dovrebbe essere delegato alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 TFUE per determinare le situazioni in cui possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione, specificando le categorie di medicinali cui potrebbe essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio fatti salvi obblighi specifici e specificando le procedure e i requisiti per il rilascio e il rinnovo di tale autorizzazione all'immissione in commercio, specificando le categorie in cui dovrebbero essere classificate le variazioni e stabilendo le procedure per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, stabilendo le procedure per l'esame delle domande di trasferimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio, definendo la procedura e le norme per l'irrogazione di ammende o penalità di mora per mancato rispetto degli obblighi a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, nonché le condizioni e le modalità della loro riscossione. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti, nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» del 13 aprile 2016⁽¹⁵⁾. In particolare, al fine di garantire la parità di partecipazione alla preparazione degli atti delegati, il Parlamento europeo e il Consiglio ricevono tutti i documenti contemporaneamente agli esperti degli Stati membri, e i loro esperti hanno sistematicamente accesso alle riunioni dei gruppi di esperti della Commissione incaricati della preparazione di tali atti delegati.
- (11) È opportuno attribuire alla Commissione competenze di esecuzione al fine di garantire condizioni uniformi di esecuzione del regolamento (CE) n. 726/2004 con riguardo alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano. È altresì opportuno che tali competenze siano esercitate conformemente al regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹⁶⁾.
- (12) Al fine di garantire certezza giuridica, è opportuno chiarire che il regolamento (CE) n. 2141/96 della Commissione⁽¹⁷⁾ resta in vigore e continua ad applicarsi a meno che e fintantoché non sarà abrogato. Per lo stesso motivo, è opportuno chiarire che i regolamenti (CE) n. 507/2006 e (CE) n. 658/2007 restano in vigore e continuano ad applicarsi a meno che e fintantoché non saranno abrogati.
- (13) È opportuno pertanto modificare di conseguenza i regolamenti (CE) n. 726/2004 e (CE) n. 1901/2006 e la direttiva 2001/83/CE,

HANNO ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Modifiche del regolamento (CE) n. 726/2004

Il regolamento (CE) n. 726/2004 è così modificato:

- 1) il titolo è sostituito dal seguente:

«Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali»;

⁽¹³⁾ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

⁽¹⁴⁾ Regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione, del 14 giugno 2007, relativo alle sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi connessi con le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 155 del 15.6.2007, pag. 10).

⁽¹⁵⁾ GU L 123 del 12.5.2016, pag. 1.

⁽¹⁶⁾ Regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 febbraio 2011, che stabilisce 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 (GU L 55 del 28.2.2011, pag. 13).

⁽¹⁷⁾ Regolamento (CE) n. 2141/96 della Commissione del 7 novembre 1996 relativo all'esame di una domanda di trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale che rientra nel campo di applicazione del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio (GU L 286 dell'8.11.1996, pag. 6).

- 2) il termine «Comunità» è sostituito dal termine «Unione», con le necessarie modifiche grammaticali;
- 3) i termini «registro comunitario» nell'articolo 13, paragrafi 1 e 2, sono sostituiti dai termini «registro dell'Unione»;
- 4) i termini «Corte di giustizia delle Comunità europee» sono sostituiti dai termini «Corte di giustizia dell'Unione europea»;
- 5) i termini «Protocollo sui privilegi e le immunità delle Comunità europee» sono sostituiti dai termini «Protocollo sui privilegi e le immunità dell'Unione europea»;
- 6) all'articolo 1, il primo comma è sostituito dal seguente:

«Oggetto del presente regolamento è l'istituzione di procedure dell'Unione per l'autorizzazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano e l'istituzione di un'Agenzia europea per i medicinali ("Agenzia") che svolge i compiti relativi ai medicinali per uso umano e ai medicinali veterinari stabiliti nel presente regolamento e in altri atti legislativi pertinenti dell'Unione.»;

- 7) all'articolo 2 il primo comma è sostituito dal seguente:

«Le definizioni di cui all'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE si applicano ai fini del presente regolamento.

Di conseguenza, nel presente regolamento, i termini "medicinale" e "medicinale per uso umano" indicano un medicinale quale definito all'articolo 1, punto 2, della direttiva 2001/83/CE.

Inoltre, ai fini del presente regolamento, si applicano le definizioni seguenti:

- 1) "medicinale veterinario": un medicinale quale definito all'articolo 4, punto 1, del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio (*);
- 2) "antimicrobici": un antimicrobico quale definito all'articolo 4, punto 12), del regolamento (UE) 2019/6.

(*) Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, sui medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (G U L 4 del 7.1.2019, pag. 43);

- 8) l'articolo 3 è così modificato:

- a) il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. Qualsiasi medicinale non contemplato nell'allegato I può essere oggetto di autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'Unione a norma del presente regolamento, qualora:

- a) il medicinale contenga una sostanza attiva che il 20 maggio 2004 non era autorizzata nell'Unione; oppure
- b) il richiedente dimostri che tale medicinale costituisce un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico o che il rilascio di un'autorizzazione secondo il presente regolamento è nell'interesse della salute dei pazienti a livello dell'Unione.»;

- b) al paragrafo 3, il testo introduttivo e la lettera a) sono sostituiti dai seguenti:

«Un medicinale generico di un medicinale di riferimento autorizzato dall'Unione può essere autorizzato dalle autorità competenti degli Stati membri a norma della direttiva 2001/83/CE, alle seguenti condizioni:

- a) la domanda di autorizzazione è presentata a norma dell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE;»;

- c) il paragrafo 4 è soppresso;

- 9) all'articolo 4, il paragrafo 3 è soppresso;

- 10) all'articolo 9, paragrafo 1, la lettera d) è sostituita dalla seguente:

«d) l'autorizzazione deve essere rilasciata subordinandola alle condizioni di cui all'articolo 14, paragrafo 8, e all'articolo 14 -bis»;

11) l'articolo 10 è così modificato:

a) il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione definitiva entro i 15 giorni successivi al ricevimento del parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 87, paragrafo 2.»;

b) il paragrafo 5 è sostituito dal seguente:

«5. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, le disposizioni di attuazione del paragrafo 4, che specificano i termini e le procedure applicabili. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 87, paragrafo 2.»;

12) all'articolo 10 *ter*, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 87 *ter* al fine di integrare il presente regolamento determinando le situazioni in cui possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 9, paragrafo 4, lettera c *quater*), e dell'articolo 10 *bis*, paragrafo 1, lettera b).»;

13) l'articolo 14 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Fatti salvi i paragrafi 4 e 5 del presente articolo e l'articolo 14 -bis, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha una validità di cinque anni.»;

b) il paragrafo 7 è soppresso;

14) prima dell'articolo 14 *bis* è inserito l'articolo seguente:

«*Articolo 14-bis*

1. In casi debitamente giustificati, per rispondere a esigenze mediche insoddisfatte dei pazienti, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio, prima della presentazione di dati clinici dettagliati, per medicinali volti a trattare, prevenire o diagnosticare malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, a condizione che i benefici derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superino il rischio dovuto al fatto che sono tuttora necessari dati supplementari. In situazioni di emergenza l'autorizzazione all'immissione in commercio di tali medicinali può essere rilasciata anche in assenza di dati preclinici o farmaceutici completi.

2. Ai fini del presente articolo, per esigenze mediche insoddisfatte si intende una patologia per la quale non esiste un metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento autorizzato nell'Unione o, anche qualora tale metodo esista, in relazione alla quale il medicinale in questione apporterà un sostanziale vantaggio terapeutico a quanti ne sono affetti.

3. Le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate a norma del presente articolo solo se il rapporto rischio/beneficio del medicinale è favorevole e se il richiedente è presumibilmente in grado di fornire dati completi.

4. Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del presente articolo sono subordinate a obblighi specifici. Tali obblighi specifici e, se del caso, il termine di adempimento sono precisati nelle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali obblighi specifici sono annualmente riesaminati dall'Agenzia.

5. Nell'ambito degli obblighi specifici di cui al paragrafo 4, il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma del presente articolo è tenuto a completare gli studi in corso o a condurre nuovi studi al fine di confermare che il rapporto rischio/beneficio è favorevole.

6. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo indicano chiaramente che l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale è stata rilasciata subordinatamente agli obblighi specifici di cui al paragrafo 4.

7. In deroga all'articolo 14, paragrafo 1, un'autorizzazione all'immissione in commercio, rilasciata ai sensi del presente articolo, ha una validità di un anno, rinnovabile.

8. Una volta assolti gli obblighi specifici di cui al paragrafo 4 del presente articolo, su domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e previo parere favorevole dell'Agenzia, la Commissione può rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio valida cinque anni, rinnovabile in conformità dell'articolo 14, paragrafi 2 e 3.

9. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 87 *ter* al fine di integrare il presente regolamento specificando:

- a) le categorie di medicinali cui si applica il paragrafo 1 del presente articolo; e
- b) le procedure e i requisiti per il rilascio e il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del presente articolo.»;

15) all'articolo 16 il paragrafo 4 è soppresso;

16) sono inseriti gli articoli seguenti:

«Articolo 16 bis

1. Le variazioni sono classificate in diverse categorie in funzione del livello di rischio per la salute pubblica e del potenziale impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione. Tali categorie vanno dalle modifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno il maggior impatto potenziale sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale alle modifiche che hanno un impatto minimo o che non hanno alcun impatto.

2. Le procedure per l'esame delle domande di variazione sono proporzionate al rischio e all'impatto associati alle variazioni. Tali procedure vanno dalle procedure che ne consentono l'attuazione solo previa approvazione sulla base di una valutazione scientifica completa, alle procedure che consentono l'attuazione immediata e la notifica successiva all'Agenzia da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 87 *ter* al fine di integrare il presente regolamento:

- a) specificando in quali categorie devono essere classificate le variazioni; e
- b) stabilendo le procedure per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Articolo 16 *ter*

Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere trasferita a un nuovo titolare. Il trasferimento non è considerato una variazione. Il trasferimento è subordinato alla preventiva approvazione da parte della Commissione, a seguito della presentazione all'Agenzia di una domanda di trasferimento.

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 87 *ter* al fine di integrare il presente regolamento stabilendo procedure per l'esame delle domande di trasferimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentate all'Agenzia.»;

17) l'articolo 20 è così modificato:

a) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. In una qualsiasi fase della procedura di cui al presente articolo la Commissione può adottare misure provvisorie, previa adeguata consultazione dell'Agenzia. Le misure sono di applicazione immediata.

La Commissione adotta senza indebiti ritardi, mediante atti di esecuzione, una decisione definitiva relativa alle misure da adottare per il medicinale interessato. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 87, paragrafo 2, del presente regolamento.

La Commissione può anche adottare una decisione indirizzata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 *bis* della direttiva 2001/83/CE.»;

b) il paragrafo 6 è sostituito dal seguente:

«6. Le misure sospensive di cui al paragrafo 4 possono essere mantenute fino all'adozione di una decisione definitiva conformemente al paragrafo 3.»;

18) prima del capo 3 è inserito l'articolo seguente:

«Articolo 20 bis

Qualora giunga alla conclusione che il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma dell'articolo 14 -bis non abbia ottemperato agli obblighi stabiliti nell'autorizzazione, l'Agenzia informa la Commissione di conseguenza. La Commissione adotta una decisione di modifica, sospensione o revoca di tale autorizzazione all'immissione in commercio secondo la procedura di cui all'articolo 10.»;

19) gli articoli da 30 a 54 sono soppressi;

20) l'articolo 55 è sostituito dal seguente:

«Articolo 55

È istituita l'Agenzia europea per i medicinali.

L'Agenzia è responsabile del coordinamento delle risorse scientifiche esistenti messe a sua disposizione dagli Stati membri per la valutazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari.»

21) l'articolo 56 è così modificato:

a) al paragrafo 1, la lettera b) è sostituita dal testo seguente:

«b) dal comitato per i medicinali veterinari istituito a norma dell'articolo 139, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6;»;

b) al paragrafo 2, il primo comma è sostituito dal seguente:

«2. I comitati di cui al paragrafo 1, lettere a), a bis), c), d), d bis) ed e), del presente articolo hanno ciascuno la facoltà di istituire gruppi di lavoro permanenti e temporanei. Il comitato di cui al paragrafo 1, lettera a), del presente articolo può istituire gruppi consultivi scientifici nell'ambito della valutazione di tipi specifici di medicinali o di trattamenti, ai quali esso può delegare alcuni compiti associati alla formulazione dei pareri scientifici di cui all'articolo 5.»;

c) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Il direttore esecutivo, consultando il comitato per i medicinali per uso umano e il comitato per i medicinali veterinari, predispone le strutture amministrative e le procedure che consentono di sviluppare la consulenza alle imprese di cui all'articolo 57, paragrafo 1, lettera n), inclusa la consulenza sull'utilizzo di nuove metodologie e nuovi strumenti nel campo della ricerca e dello sviluppo, in particolare riguardo allo sviluppo di nuove terapie.

Tali comitati istituiscono ciascuno un gruppo di lavoro permanente il cui unico compito consiste nel prestare consulenza scientifica alle imprese.»;

d) (non riguarda la versione italiana)

22) l'articolo 57 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è così modificato:

i) la frase introduttiva e le lettere da a) a f) sono sostituite dalle seguenti:

«1. L'Agenzia fornisce agli Stati membri e alle istituzioni dell'Unione pareri scientifici del più alto livello su qualsiasi questione inerente alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali per uso umano o dei medicinali veterinari che le sia sottoposta in forza della normativa dell'Unione relativa ai medicinali per uso umano o ai medicinali veterinari.

A tal fine, l'Agenzia svolge, in particolare attraverso i suoi comitati, le funzioni seguenti:

a) coordinare la valutazione scientifica della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari soggetti alle procedure dell'Unione di autorizzazione all'immissione in commercio;

b) trasmettere su richiesta e rendere accessibili al pubblico le relazioni di valutazione, i riassunti delle caratteristiche dei prodotti, l'etichettatura e i foglietti illustrativi dei medicinali per uso umano;

c) coordinare il monitoraggio dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari autorizzati nell'Unione e prestare consulenza sulle misure necessarie per assicurare un uso sicuro ed efficace di tali prodotti, in particolare coordinando la valutazione e l'attuazione degli obblighi e dei sistemi di farmacovigilanza e il monitoraggio di tale attuazione;

- d) assicurare la raccolta e la diffusione di informazioni sui sospetti effetti collaterali negativi dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari autorizzati nell'Unione mediante banche dati che siano consultabili in modo permanente da tutti gli Stati membri;
 - e) assistere gli Stati membri con la comunicazione rapida agli operatori sanitari di informazioni su problemi relativi alla farmacovigilanza concernenti i medicinali per uso umano e coordinare le segnalazioni delle autorità nazionali competenti relative alla sicurezza;
 - f) diffondere informazioni adeguate presso il pubblico su problemi relativi alla farmacovigilanza concernenti i medicinali per uso umano, in particolare predisponendo e gestendo un portale web europeo dei medicinali;»;
- ii) le lettere g) e h) sono soppresse;
- iii) le lettere da i) a t) sono sostituite dalle seguenti:
- «i) coordinare, per i medicinali per uso umano e i medicinali veterinari, il controllo dell'osservanza dei principi delle buone pratiche di fabbricazione, delle buone pratiche di laboratorio e delle buone pratiche cliniche e, nel caso dei medicinali per uso umano, la verifica del rispetto degli obblighi in materia di farmacovigilanza;
 - j) prestare, su richiesta, assistenza scientifica e tecnica per migliorare la cooperazione tra l'Unione, gli Stati membri, le organizzazioni internazionali e i paesi terzi su questioni scientifiche e tecniche inerenti alla valutazione dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari, segnatamente nell'ambito dei dibattiti organizzati nel contesto delle conferenze internazionali di armonizzazione;
 - k) registrare la situazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari rilasciate secondo le procedure dell'Unione in materia di autorizzazione all'immissione in commercio;
 - l) creare una banca dati sui medicinali per uso umano che sia accessibile al pubblico e assicurarne l'aggiornamento nonché una gestione indipendente dalle case farmaceutiche; la banca dati deve facilitare la ricerca delle informazioni già autorizzate per i foglietti illustrativi; essa deve contenere una sezione sui medicinali per uso umano autorizzati per uso pediatrico; le informazioni destinate al pubblico devono essere formulate in modo appropriato e comprensibile;
 - m) assistere l'Unione e gli Stati membri nella fornitura, agli operatori sanitari e al pubblico, di informazioni sui medicinali per uso umano e sui medicinali veterinari valutati dall'Agenzia;
 - n) prestare consulenza alle imprese sull'esecuzione delle diverse prove e sperimentazioni necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari;
 - o) verificare se le condizioni imposte dalla normativa dell'Unione sui medicinali per uso umano e sui medicinali veterinari e dalle autorizzazioni all'immissione in commercio sono soddisfatte anche nella distribuzione parallela di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari autorizzati in forza del presente regolamento o, a seconda dei casi, del regolamento (UE) 2019/6;
 - p) formulare, su richiesta della Commissione, ogni altro parere scientifico inerente alla valutazione dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari o alle materie prime utilizzate nella fabbricazione di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;
 - q) al fine della tutela della salute pubblica, raccogliere le informazioni scientifiche concernenti gli agenti patogeni che potrebbero essere utilizzati nella guerra biologica, compresa l'esistenza di vaccini e di altri medicinali per uso umano e di medicinali veterinari attualmente disponibili per prevenire o trattare gli effetti di detti agenti;
 - r) coordinare la sorveglianza della qualità dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari immessi sul mercato, richiedendo che la loro conformità alle specifiche autorizzate sia verificata da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o da un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;

- s) trasmettere annualmente all'autorità di bilancio qualsiasi informazione pertinente sui risultati delle procedure di valutazione dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari;
- t) adottare le decisioni di cui all'articolo 7, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio (*);

(*) Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).»;

iv) è aggiunta la lettera seguente:

- «u) contribuire con l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie alle relazioni congiunte sulle vendite e sull'uso degli antimicrobici in medicina umana e veterinaria, nonché sulla situazione della resistenza agli antimicrobici nell'Unione, sulla base dei contributi degli Stati membri, tenendo conto degli obblighi in materia di informazione e della periodicità delle relazioni previsti all'articolo 57 del regolamento (UE) 2019/6. Tali relazioni congiunte devono essere elaborate almeno ogni tre anni.»;

b) al paragrafo 2, il primo comma è sostituito dal seguente:

«2. La banca dati di cui al paragrafo 1, lettera l), del presente articolo, contiene il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e le informazioni riportate nell'etichettatura. Tale banca dati è sviluppata in varie fasi e riguarda in primo luogo i medicinali autorizzati ai sensi del presente regolamento e quelli autorizzati a norma del titolo III, capo 4, della direttiva 2001/83/CE. La banca dati è estesa in seguito a tutti i medicinali per uso umano autorizzati nell'Unione.»;

23) all'articolo 59, il paragrafo 4 è sostituito dal seguente:

«4. Salvo altrimenti disposto nel presente regolamento, nel regolamento (UE) 2019/6 o nella direttiva 2001/83/CE, quando è individuato un conflitto di merito su punti scientifici con un organismo di uno Stato membro, l'Agenzia e detto organismo nazionale collaborano per risolvere il conflitto o per elaborare un documento comune che chiarisca i punti scientifici di conflitto. Tale documento comune è pubblicato immediatamente dopo la sua adozione.»;

24) l'articolo 61 è così modificato:

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

«1. Ogni Stato membro, dopo aver consultato il consiglio di amministrazione, nomina, per un mandato di tre anni che può essere rinnovato, un membro titolare e un membro supplente del comitato per i medicinali per uso umano.

I membri supplenti rappresentano i membri titolari e votano in loro assenza e possono anche essere nominati per fungere da relatori a norma dell'articolo 62.

I membri titolari e i membri supplenti sono scelti sulla base delle loro funzioni e della loro esperienza nella valutazione dei medicinali per uso umano e rappresentano le rispettive autorità nazionali competenti.

2. Il comitato per i medicinali per uso umano può nominare per cooptazione non più di cinque membri supplementari scelti in funzione delle loro competenze scientifiche specifiche. Tali membri sono nominati per un periodo di tre anni che può essere rinnovato, e non hanno supplenti.

Ai fini della cooptazione di tali membri il comitato per i medicinali per uso umano individua le competenze scientifiche specifiche complementari del membro o dei membri supplementari. I membri cooptati sono scelti tra esperti nominati dagli Stati membri o dall'Agenzia.»;

b) ai paragrafi 3, 5 e 8, i termini «ogni comitato» sono sostituiti dai termini «il comitato per i medicinali per uso umano»;

c) il paragrafo 4 è sostituito dal seguente:

«4. Il direttore esecutivo dell'agenzia, o il suo rappresentante, e i rappresentanti della Commissione sono autorizzati a partecipare a tutte le riunioni dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, dei gruppi di lavoro e dei gruppi consultivi scientifici e a tutte le riunioni convocate dall'agenzia o dai suoi comitati.»;

d) i paragrafi 6 e 7 sono sostituiti dai seguenti:

«6. I membri del comitato per i medicinali per uso umano e gli esperti incaricati della valutazione dei medicinali si fondano sulla valutazione e sulle risorse scientifiche disponibili in seno alle strutture nazionali di autorizzazione all'immissione in commercio. Ogni autorità nazionale competente vigila sul livello scientifico e sull'indipendenza della valutazione effettuata e agevola le attività dei membri designati di detto comitato e degli esperti. Gli Stati membri si astengono dal dare a tali membri e a tali esperti istruzioni incompatibili con i compiti loro assegnati e con i compiti e le responsabilità dell'Agenzia.

7. Nell'elaborazione del parere, i comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, si adoperano al massimo per raggiungere un consenso scientifico. Se tale consenso non può essere raggiunto, il parere è costituito dalla posizione della maggioranza dei membri e dalle posizioni divergenti con relative motivazioni.»;

25) l'articolo 62 è così modificato:

a) al paragrafo 1, il terzo e il quarto comma sono sostituiti dai seguenti:

«In occasione della consultazione dei gruppi consultivi scientifici di cui all'articolo 56, paragrafo 2, il comitato trasmette loro il progetto o i progetti di relazione di valutazione elaborati dal relatore o co-relatore. Il parere del gruppo consultivo scientifico è trasmesso al presidente del comitato competente in modo da garantire il rispetto dei termini previsti dall'articolo 6, paragrafo 3.

Il contenuto del parere è incluso nella relazione di valutazione pubblicata ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 3.»;

b) il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. Gli Stati membri trasmettono all'Agenzia i nominativi di esperti nazionali di comprovata esperienza nel campo della valutazione dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari che, tenendo conto dell'articolo 63, paragrafo 2, potrebbero collaborare ai gruppi di lavoro o ai gruppi consultivi scientifici dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, indicando le loro qualifiche e i settori specifici di competenza.

L'Agenzia istituisce e mantiene un elenco aggiornato di esperti accreditati. Tale elenco comprende gli esperti nazionali di cui al primo comma e qualsiasi altro esperto designato dall'Agenzia o dalla Commissione ed è soggetto ad aggiornamento.»;

26) l'articolo 64 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Il direttore esecutivo è nominato dal consiglio di amministrazione, su proposta della Commissione, per un periodo di cinque anni sulla base di un elenco di candidati proposto dalla Commissione a seguito di un invito a manifestare interesse pubblicato nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* e, se del caso, su altri organi d'informazione. Prima della nomina il candidato designato dal consiglio di amministrazione è invitato immediatamente a fare una dichiarazione dinanzi al Parlamento europeo e a rispondere alle domande dei deputati. Il consiglio di amministrazione può rinnovare il mandato di direttore esecutivo una sola volta, su proposta della Commissione. Su proposta della Commissione, il consiglio di amministrazione può sollevare dall'incarico il direttore esecutivo.»;

b) al paragrafo 3, il secondo comma è sostituito dal seguente:

«Il progetto di relazione sulle attività dell'Agenzia nell'anno precedente comprende informazioni sul numero di domande valutate dall'Agenzia, sul tempo richiesto per completare tali valutazioni e sui medicinali per uso umano e i medicinali veterinari autorizzati, rifiutati o ritirati.»;

27) l'articolo 66 è così modificato:

a) la lettera a) è sostituita dalla seguente:

«a) adotta un parere sul regolamento interno del comitato per i medicinali per uso umano (articolo 61 del presente regolamento) e del comitato per i medicinali veterinari (articolo 139 del regolamento (UE) 2019/6);»;

b) la lettera j) è soppressa;

c) la lettera k) è sostituita dalla seguente:

«k) adotta regole per garantire l'accessibilità al pubblico delle informazioni relative all'autorizzazione e alla sorveglianza dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari (articolo 80).»;

28) all'articolo 67, il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Le entrate dell'Agenzia sono composte da:

a) un contributo dell'Unione;

b) un contributo da parte dei paesi terzi che partecipano alle attività dell'Agenzia e con i quali l'Unione ha concluso a tal fine accordi internazionali;

c) le tariffe pagate dalle imprese:

i) per ottenere e conservare autorizzazioni dell'Unione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari, nonché per altri servizi offerti dall'Agenzia, come previsto dal presente regolamento e dal regolamento (UE) 2019/6; e

ii) per servizi forniti dal gruppo di coordinamento per quanto riguarda l'esecuzione dei compiti previsti dagli articoli 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* e 107 *octodecies* della direttiva 2001/83/CE;

d) gli oneri riscossi per gli altri servizi offerti dall'Agenzia;

e) un finanziamento dell'Unione, sotto forma di sovvenzioni per la partecipazione a progetti di ricerca e assistenza, in conformità delle regole finanziarie dell'Agenzia di cui all'articolo 68, paragrafo 11, e delle disposizioni dei pertinenti strumenti di sostegno delle politiche dell'Unione.

Il Parlamento europeo e il Consiglio ("autorità di bilancio") riesaminano, ove necessario, il livello del contributo dell'Unione di cui al primo comma, lettera a), sulla base di una valutazione dei fabbisogni e tenendo conto del livello delle tariffe di cui al primo comma, lettera c).»;

29) l'articolo 68 è sostituito dal seguente:

«Articolo 68

1. Il direttore esecutivo cura l'esecuzione del bilancio dell'Agenzia conformemente al regolamento (UE) 2018/1046 del Parlamento europeo e del Consiglio (*) ("regolamento finanziario").

2. Entro il 1° marzo dell'esercizio n+1, il contabile dell'Agenzia trasmette al contabile della Commissione e alla Corte dei conti i conti provvisori per l'anno n.

3. Entro il 31 marzo dell'esercizio n+1, il direttore esecutivo trasmette al Parlamento europeo, al Consiglio, alla Commissione e alla Corte dei conti la relazione sulla gestione finanziaria e di bilancio per l'anno n.

4. Entro il 31 marzo dell'esercizio n+1, il contabile della Commissione trasmette alla Corte dei conti i conti provvisori dell'Agenzia, consolidati con i conti provvisori della Commissione per l'anno n.

Quando riceve le osservazioni formulate dalla Corte dei conti in merito ai conti provvisori dell'Agenzia, ai sensi dell'articolo 246 del regolamento finanziario, il contabile dell'Agenzia stabilisce i conti definitivi dell'Agenzia e il direttore esecutivo li trasmette per parere al consiglio d'amministrazione.

5. Il consiglio d'amministrazione esprime un parere sui conti definitivi dell'Agenzia per l'anno n.

6. Entro il 1° luglio dell'esercizio n+1, il contabile dell'Agenzia trasmette i conti definitivi, accompagnati dal parere del consiglio d'amministrazione, al Parlamento europeo, al Consiglio, alla Corte dei conti e al contabile della Commissione.

7. I conti definitivi per l'anno n sono pubblicati nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* entro il 15 novembre dell'esercizio n+1.

8. Entro il 30 settembre dell'esercizio n+1 il direttore esecutivo invia alla Corte dei conti una risposta alle osservazioni di quest'ultima. Il direttore esecutivo trasmette tale risposta anche al consiglio d'amministrazione.

9. Il direttore esecutivo presenta al Parlamento europeo, su richiesta di quest'ultimo e di cui all'articolo 261, paragrafo 3, del regolamento finanziario, tutte le informazioni necessarie al corretto svolgimento della procedura di discarico per l'esercizio in questione.

10. Il Parlamento europeo, su raccomandazione del Consiglio, anteriormente al 15 maggio dell'esercizio $n + 2$, concede il discarico al direttore esecutivo per l'esecuzione del bilancio dell'esercizio n .

11. Il regolamento finanziario applicabile all'Agenzia è adottato dal consiglio d'amministrazione previa consultazione della Commissione. Esso si discosta dal regolamento delegato (UE) n. 1271/2013 della Commissione (**) solo se lo richiedono le esigenze specifiche di funzionamento dell'Agenzia e previo accordo della Commissione.

(*) Regolamento (UE, Euratom) 2018/1046 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 luglio 2018, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell'Unione e che modifica i regolamenti (UE) n. 1296/2013, (UE) n. 1301/2013, (UE) n. 1303/2013, (UE) n. 1304/2013, (UE) n. 1309/2013, (UE) n. 1316/2013, (UE) n. 223/2014, (UE) n. 283/2014, nonché la decisione n. 541/2014/UE, e che abroga il regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012 (GU L 193 del 30.7.2018, pag. 1).

(**) Regolamento delegato (UE) n. 1271/2013 della Commissione, del 30 settembre 2013, che stabilisce il regolamento finanziario quadro degli organismi di cui all'articolo 208 del regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 328 del 7.12.2013, pag. 42).;

30) l'articolo 70 è soppresso;

31) all'articolo 75, il primo comma è sostituito dal seguente:

«Il personale dell'Agenzia è soggetto allo statuto dei funzionari dell'Unione europea e al regime applicabile agli altri agenti dell'Unione europea. L'agenzia esercita nei confronti del proprio personale i poteri conferiti all'autorità investita del potere di nomina.»;

32) l'articolo 77 è sostituito dal seguente:

«Articolo 77

D'intesa con il consiglio d'amministrazione e il comitato competente, la Commissione può invitare rappresentanti di organizzazioni internazionali che si occupano di armonizzazione dei requisiti tecnici in materia di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari a partecipare come osservatori ai lavori dell'Agenzia. Le condizioni di partecipazione sono preventivamente definite dalla Commissione.»;

33) all'articolo 78, il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. I comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, del presente regolamento e tutti i gruppi di lavoro nonché i gruppi consultivi scientifici istituiti ai sensi di tale articolo o dell'articolo 139, paragrafo 3, del regolamento (UE) 2019/6 instaurano contatti a livello consultivo, su argomenti di carattere generale, con le parti interessate dall'impiego dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari, in particolare organizzazioni di pazienti e associazioni di operatori sanitari. I relatori nominati da tali comitati possono instaurare contatti, a livello consultivo, con i rappresentanti delle organizzazioni di pazienti e delle associazioni di operatori sanitari pertinenti per le indicazioni del medicinale per uso umano o del medicinale veterinario in questione.»;

34) l'articolo 79 è soppresso;

35) all'articolo 80, il primo comma è sostituito dal seguente:

«Per assicurare un adeguato livello di trasparenza, il consiglio d'amministrazione, su proposta del direttore esecutivo e d'intesa con la Commissione, adotta regole per assicurare l'accessibilità al pubblico delle informazioni normative, scientifiche o tecniche relative all'autorizzazione o alla sorveglianza dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari che non siano di carattere riservato.»;

36) all'articolo 82, il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Fatto salvo il carattere unico e dell'Unione del contenuto dei documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere da a) a d), il presente regolamento non osta all'uso di due o più modelli commerciali per uno stesso medicinale per uso umano coperto da una sola autorizzazione all'immissione in commercio.»;

37) all'articolo 84, il paragrafo 3 è soppresso;

38) è inserito l'articolo seguente:

«Articolo 84 bis

1. La Commissione può irrogare sanzioni pecuniarie sotto forma di ammende o di penalità di mora periodiche ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del presente regolamento in caso di mancato rispetto di uno degli obblighi di cui all'allegato II associati a tali autorizzazioni.

2. Nella misura in cui ciò sia specificamente previsto negli atti delegati di cui al paragrafo 10, lettera b), la Commissione può imporre le sanzioni pecuniarie menzionate al paragrafo 1 anche a una o più entità giuridiche diverse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, qualora queste ultime facciano parte dello stesso soggetto economico del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualora tali entità giuridiche diverse:

- a) abbiano esercitato un'influenza determinante sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; oppure
- b) siano state coinvolte nel mancato rispetto dell'obbligo da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o avrebbero potuto ovviare a tale mancato rispetto.

3. Qualora l'Agenzia o un'autorità competente di uno Stato membro ritengano che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non abbia rispettato uno degli obblighi di cui al paragrafo 1, possono chiedere alla Commissione di svolgere indagini al fine di stabilire se imporre sanzioni pecuniarie in conformità di detto paragrafo.

4. Per stabilire se imporre una sanzione pecuniaria e per determinare l'importo appropriato la Commissione è guidata dai principi di effettività, proporzionalità e dissuasività e tiene conto, se del caso, della gravità e delle conseguenze del mancato rispetto degli obblighi.

5. Ai fini del paragrafo 1, la Commissione prende altresì in considerazione:

- a) le eventuali procedure di infrazione avviate da uno Stato membro nei confronti del medesimo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base delle stesse motivazioni giuridiche e per gli stessi fatti; nonché
- b) le eventuali sanzioni, anche di carattere pecuniario, già imposte nei confronti del medesimo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base delle stesse motivazioni giuridiche e per gli stessi fatti.

6. Se la Commissione constata che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha rispettato, intenzionalmente o per negligenza, gli obblighi di cui al paragrafo 1, può decidere di irrogare un'ammenda che non superi il 5 % del fatturato nell'Unione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'esercizio contabile precedente la data di tale decisione.

Se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continua a non rispettare gli obblighi di cui al paragrafo 1, la Commissione può adottare una decisione con la quale irroga penalità di mora giornaliera che non superino il 2,5 % del fatturato medio giornaliero nell'Unione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'esercizio contabile precedente la data di tale decisione.

Le penalità di mora possono essere irrogate per un periodo che va dalla data di notifica della pertinente decisione della Commissione fino al momento in cui è posta fine al mancato rispetto dell'obbligo di cui al paragrafo 1 da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. Al momento di svolgere l'indagine sul mancato rispetto di uno degli obblighi di cui al paragrafo 1, la Commissione può cooperare con le autorità nazionali competenti e basarsi sulle risorse fornite dall'Agenzia.

8. La Commissione, quando adotta una decisione che irroga una sanzione pecuniaria, pubblica un'esposizione sommaria dei fatti, compresi i nomi dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio coinvolti, l'importo e i motivi delle sanzioni pecuniarie irrogate, tenendo conto del legittimo interesse dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la protezione dei loro segreti commerciali.

9. La Corte di giustizia dell'Unione europea ha competenza giurisdizionale anche di merito per decidere sui ricorsi presentati avverso le decisioni con le quali la Commissione ha imposto sanzioni pecuniarie. La Corte di giustizia dell'Unione europea può annullare, ridurre o maggiorare l'ammenda o la penalità di mora imposta dalla Commissione.

10. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 87 *ter* bis al fine di integrare il presente regolamento, riguardo:

- a) alle procedure applicate dalla Commissione per irrogare ammende o penalità di mora, comprese le norme relative all'avvio della procedura, i mezzi istruttori, i diritti della difesa, l'accesso al fascicolo, la rappresentanza legale e la riservatezza;

- b) alle ulteriori modalità dettagliate per l'imposizione di sanzioni pecuniarie, da parte della Commissione, a entità giuridiche diverse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- c) alle norme sulla durata della procedura e ai termini di prescrizione;
- d) agli elementi che la Commissione deve prendere in considerazione quando irroga ammende e penalità di mora e ne stabilisce il livello nonché le condizioni e le modalità di riscossione.»;

39) l'articolo 86 è sostituito dal seguente:

«*Articolo 86*

La Commissione pubblica almeno ogni 10 anni una relazione generale sull'esperienza acquisita in seguito all'applicazione delle procedure stabilite dal presente regolamento e dal titolo III, capo 4, della direttiva 2001/83/CE.»;

40) è inserito l'articolo seguente:

«*Articolo 86 bis*

Entro il 2019 la Commissione riesamina il quadro normativo relativo alle tariffe spettanti all'Agenzia per i medicinali per uso umano e per i medicinali veterinari. La Commissione presenta, se del caso, proposte legislative al fine di aggiornare tale quadro. Nel riesaminare il quadro normativo relativo alle tariffe spettanti all'Agenzia, la Commissione presta attenzione ai potenziali rischi collegati alle fluttuazioni delle entrate dell'Agenzia generate dalle tariffe.»;

41) l'articolo 87 è sostituito dal seguente:

«*Articolo 87*

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano istituito dall'articolo 121 della direttiva 2001/83/CE. Esso è un comitato ai sensi del regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio (*).

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applica l'articolo 5 del regolamento (UE) n. 182/2011.

(*) Regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 febbraio 2011, che stabilisce 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 (GU L 55 del 28.2.2011, pag. 13).»;

42) l'articolo 87 *ter* è sostituito dal seguente:

«*Articolo 87 ter*

1. Il potere di adottare atti delegati è conferito alla Commissione alle condizioni stabilite nel presente articolo.

2. Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 10 *ter*, paragrafo 1, all'articolo 14 -bis, paragrafo 9, all'articolo 16 *bis*, paragrafo 3, all'articolo 16 *ter*, secondo comma, e all'articolo 84 *bis*, paragrafo 10, è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal 28 gennaio 2019. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi nove mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.

3. La delega di potere di cui all'articolo 10 *ter*, paragrafo 1, all'articolo 14 -bis, paragrafo 9, all'articolo 16 *bis*, paragrafo 3, all'articolo 16 *ter*, secondo comma, e all'articolo 84 *bis*, paragrafo 10, può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.

4. Prima dell'adozione dell'atto delegato la Commissione consulta gli esperti designati da ciascuno Stato membro nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» (*) del 13 aprile 2016.

5. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

6. L'atto delegato adottato ai sensi dell'articolo 10 *ter*, paragrafo 1, dell'articolo 14 -bis, paragrafo 9, dell'articolo 16 *bis*, paragrafo 3, dell'articolo 16 *ter*, secondo comma, e dell'articolo 84 *bis*, paragrafo 10, entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di tre mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di tre mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

(*) GUL 123 del 12.5.2016, pag. 1.»;

- 43) gli articoli 87 *quater* e 87 *quinqües* sono soppressi;
- 44) l'allegato attuale diventa l'allegato I;
- 45) il punto 2 dell'allegato I è soppresso;
- 46) è aggiunto un allegato II il cui testo figura nell'allegato del presente regolamento.

Articolo 2

Modifiche della direttiva 2001/83/CE

La direttiva 2001/83/CE è così modificata:

1) all'articolo 1, è inserito il punto seguente:

«26 *bis*. variazione o variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio:

una modifica dei contenuti delle informazioni e dei documenti di cui:

- a) all'articolo 8, paragrafo 3, agli articoli da 9 a 11 della presente direttiva e al suo allegato I, all'articolo 6, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 e all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007; nonché
- b) ai termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo relative a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto.»

2) l'articolo 23 *ter* è così modificato:

a) i paragrafi da 1 a 4 sono sostituiti dai seguenti:

«1. Le variazioni sono classificate in diverse categorie in funzione del livello di rischio per la salute pubblica e del potenziale impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione. Tali categorie vanno dalle modifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno il maggior impatto potenziale sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale alle modifiche che hanno un impatto minimo o che non hanno alcun impatto.

2. Le procedure per l'esame delle domande di variazione sono proporzionate al rischio e all'impatto associati alle variazioni. Tali procedure vanno dalle procedure che ne consentono l'attuazione solo previa approvazione sulla base di una valutazione scientifica completa alle procedure che consentono l'attuazione immediata e la notifica successiva all'autorità competente da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2 *bis*. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 121 *bis* al fine di integrare la presente direttiva:

a) specificando in quali categorie devono essere classificate le variazioni; e

b) stabilendo le procedure per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

3. Al momento di adottare gli atti delegati di cui al presente articolo, la Commissione si impegna a rendere possibile la presentazione di un'unica domanda per una o più modifiche identiche apportate ai termini di più autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. Uno Stato membro può continuare ad applicare le disposizioni nazionali sulle modifiche applicabili al momento dell'entrata in vigore del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione (*) alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate anteriormente al 1° gennaio 1998 ai medicinali autorizzati soltanto in uno Stato membro. Qualora a un medicinale soggetto alle disposizioni nazionali a norma del presente articolo sia successivamente concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro, il regolamento (CE) n. 1234/2008 si applica a quel medicinale a partire da tale data.

(*) Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7).»;

b) al paragrafo 5, i termini «regolamento di esecuzione» sono sostituiti dai termini «regolamento (CE) n. 1234/2008»;

3) gli articoli 121 *bis*, 121 *ter* e 121 *quater* sono sostituiti dai seguenti:

«Articolo 121 *bis*

1. Il potere di adottare atti delegati è conferito alla Commissione alle condizioni stabilite nel presente articolo.

2. Il potere di adottare atti delegati di cui agli articoli 22 *ter*, 23 *ter*, paragrafo 2 *bis*, 47, 52 *ter* e 54 *bis* è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal 28 gennaio 2019. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi nove mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.

3. La delega di potere di cui agli articoli 22 *ter*, 23 *ter*, paragrafo 2 *bis*, 47, 52 *ter* e 54 *bis* può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.

4. Prima dell'adozione dell'atto delegato la Commissione consulta gli esperti designati da ciascuno Stato membro nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» del 13 aprile 2016 (*).

5. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

6. L'atto delegato adottato ai sensi degli articoli 22 *ter*, 23 *ter*, paragrafo 2 *bis*, 47, 52 *ter* e 54 *bis* entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di due mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di due mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

(*) GU L 123 del 12.5.2016, pag. 1.».

Articolo 3

Modifiche del regolamento (CE) n. 1901/2006

All'articolo 49 del regolamento (CE) n. 1901/2006, il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Per quanto riguarda i medicinali autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione può imporre, secondo la procedura di cui all'articolo 84 *bis* di tale regolamento, sanzioni pecuniarie sotto forma di ammende o di penali di mora, in caso di mancato rispetto degli obblighi di cui al presente regolamento elencati nell'allegato II del regolamento (CE) n. 726/2004.».

Articolo 4

Disposizioni transitorie

1. I regolamenti (CE) n. 2141/96, (CE) n. 2049/2005, (CE) n. 507/2006 e (CE) n. 658/2007 restano in vigore e continuano ad applicarsi a meno che e fintantoché non sono abrogati.

2. Il regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione continua ad applicarsi a meno che e fintantoché non è abrogato per quanto riguarda i medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 e della direttiva 2001/83/CE e che non sono esclusi dall'ambito di applicazione del regolamento (CE) n. 1234/2008 a norma dell'articolo 23 *ter*, paragrafi 4 e 5, della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 5

Entrata in vigore e applicazione

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

I punti da 2) a 5), 10), da 12) a 16), 18), 26), 28), 29), 31), 37), 38), 40), da 42) a 44) e 46) dell'articolo 1, e gli articoli 2, 3 e 4 si applicano a decorrere dal 28 gennaio 2019.

I punti 1), da 6) a 9), 11), 17), da 19) a 25), 27), 30), da 32) a 36), 39), 41) e 45) dell'articolo 1 si applicano a decorrere dal 28 gennaio 2022.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Strasburgo, l'11 dicembre 2018

Per il Parlamento europeo

Il presidente

A. TAJANI

Per il Consiglio

Il presidente

J. BOGNER-STRAUSS

ALLEGATO

«ALLEGATO II

ELENCO DEGLI OBBLIGHI DI CUI ALL'ARTICOLO 84 BIS

- 1) l'obbligo di fornire informazioni e documenti completi e accurati con le domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate all'Agenzia o in ottemperanza agli obblighi previsti dal presente regolamento e dal regolamento (CE) n. 1901/2006, nella misura in cui il mancato rispetto dell'obbligo riguardi un elemento importante;
- 2) l'obbligo di rispettare le condizioni o le restrizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, concernenti la fornitura o l'uso del medicinale per uso umano, di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettera b), e all'articolo 10, paragrafo 1, secondo comma;
- 3) l'obbligo di rispettare le condizioni o restrizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, concernenti l'uso sicuro ed efficace del medicinale per uso umano, di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere a bis), c), c bis), c ter) e c quater), e all'articolo 10, paragrafo 1;
- 4) l'obbligo di introdurre nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio tutte le variazioni necessarie per tener conto del progresso tecnico e scientifico e affinché il medicinale per uso umano possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati, come previsto dall'articolo 16, paragrafo 1;
- 5) l'obbligo di comunicare ogni nuovo dato che possa implicare una variazione nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di comunicare divieti o restrizioni imposti dalle autorità competenti dei paesi nei quali il medicinale per uso umano è immesso in commercio o informazioni che possano influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del prodotto, come previsto dall'articolo 16, paragrafo 2;
- 6) l'obbligo di aggiornare le informazioni relative al prodotto tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni rese pubbliche tramite il portale web europeo dei medicinali, come previsto dall'articolo 16, paragrafo 3;
- 7) l'obbligo di presentare, su richiesta dell'Agenzia, dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole, come previsto dall'articolo 16, paragrafo 3 bis;
- 8) l'obbligo di immettere in commercio il medicinale per uso umano rispettando il contenuto del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo quali figurano nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 9) l'obbligo di rispettare le condizioni di cui all'articolo 14, paragrafo 8, e all'articolo 14 -bis;
- 10) l'obbligo di notificare all'Agenzia le date di effettiva immissione in commercio e di cessata commercializzazione del medicinale per uso umano e di comunicarle i dati relativi ai volumi di vendita e al volume delle prescrizioni del medicinale per uso umano, come previsto dall'articolo 13, paragrafo 4;
- 11) l'obbligo di gestire un sistema generale di farmacovigilanza che consenta di assolvere i relativi compiti, in particolare la messa in atto di un sistema di qualità, la gestione del master file del sistema di farmacovigilanza e l'effettuazione di audit regolari, in conformità dell'articolo 21 del presente regolamento in combinato disposto con l'articolo 104 della direttiva 2001/83/CE;
- 12) l'obbligo di presentare, su richiesta dell'Agenzia, una copia del master file del sistema di farmacovigilanza, come previsto dall'articolo 16, paragrafo 3 bis;
- 13) l'obbligo di attuare un sistema di gestione dei rischi, come previsto dall'articolo 14 bis e dall'articolo 21, paragrafo 2, del presente regolamento, in combinato disposto con l'articolo 104, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e con l'articolo 34, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1901/2006;

- 14) l'obbligo di registrare e comunicare presunti effetti collaterali negativi dei medicinali per uso umano, come previsto dall'articolo 28, paragrafo 1, del presente regolamento, in combinato disposto con l'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE;
 - 15) l'obbligo di presentare relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza, come previsto dall'articolo 28, paragrafo 2, del presente regolamento, in combinato disposto con l'articolo 107 *ter* della direttiva 2001/83/CE;
 - 16) l'obbligo, una volta autorizzati e commercializzati i medicinali, di realizzare studi sulla loro sicurezza e efficacia e di sottoporli a riesame, come previsto dall'articolo 10 *bis* del presente regolamento e dall'articolo 34, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1901/2006;
 - 17) l'obbligo di garantire che le informazioni relative a questioni di farmacovigilanza siano presentate al pubblico in maniera obiettiva e non fuorviante e di notificarle all'Agenzia, come previsto dall'articolo 22 del presente regolamento e dall'articolo 106 *bis*, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE;
 - 18) l'obbligo di rispettare i termini di avvio o completamento delle misure indicate nella decisione dell'Agenzia riguardo alla domanda di differimento successiva a una prima autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano interessato, conformemente al parere definitivo di cui all'articolo 25, paragrafo 5, del regolamento (CE) n. 1901/2006;
 - 19) l'obbligo di immettere in commercio il medicinale per uso umano entro i due anni successivi alla data di autorizzazione dell'indicazione pediatrica, come previsto dall'articolo 33 del regolamento (CE) n. 1901/2006;
 - 20) l'obbligo di trasferire l'autorizzazione all'immissione in commercio o di consentire a terzi di utilizzare la documentazione contenuta nel fascicolo relativo al medicinale, come previsto dall'articolo 35, primo comma, del regolamento (CE) n. 1901/2006;
 - 21) l'obbligo di presentare all'Agenzia studi pediatrici e di inserire nella banca dati europea informazioni sulle sperimentazioni cliniche effettuate in paesi terzi, come previsto dall'articolo 41, paragrafi 1 e 2, dall'articolo 45, paragrafo 1, e dall'articolo 46, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1901/2006;
 - 22) l'obbligo di trasmettere all'Agenzia una relazione annuale, come previsto dall'articolo 34, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 1901/2006, e di informare l'Agenzia come previsto dall'articolo 35, secondo comma, del medesimo regolamento.».
-