

## DIRECTIVAS

## DIRECTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 15 de diciembre de 2010

**que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano**

(Texto pertinente a efectos del EEE)

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea y, en particular, sus artículos 114, y 168, apartado 4, letra c),

Vista la propuesta de la Comisión Europea,

Previa transmisión del proyecto de acto legislativo a los Parlamentos nacionales,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo <sup>(1)</sup>,

Visto el dictamen del Comité de las Regiones <sup>(2)</sup>,

Visto el dictamen del Supervisor Europeo de Protección de Datos <sup>(3)</sup>,

De conformidad con el procedimiento legislativo ordinario <sup>(4)</sup>,

Considerando lo siguiente:

(1) La Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano <sup>(5)</sup>, establece normas armonizadas para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia de los medicamentos para uso humano en la Unión.

(2) Las normas de farmacovigilancia son necesarias, a fin de proteger la salud pública, para prevenir, detectar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos comercializa-

dos en la Unión, puesto que el perfil de seguridad completo de los medicamentos solo puede conocerse tras su comercialización.

(3) Habida cuenta de la experiencia acumulada y tras una evaluación por la Comisión del sistema de farmacovigilancia de la Unión, se ha puesto de manifiesto la necesidad de medidas que mejoren el funcionamiento del Derecho de la Unión sobre farmacovigilancia de los medicamentos.

(4) Si bien el objetivo fundamental de cualquier reglamentación relativa a los medicamentos es proteger la salud pública, este objetivo debe alcanzarse, sin embargo por medios que no obstaculicen la libre circulación de los medicamentos seguros en la Unión. De la evaluación del sistema de farmacovigilancia de la Unión se desprende que la acción divergente de los Estados miembros ante problemas de seguridad de los medicamentos está creando barreras a su libre circulación. Para evitar o eliminar estas barreras deben reforzarse y racionalizarse las disposiciones vigentes sobre farmacovigilancia a escala de la Unión.

(5) Para mayor claridad, la definición del término «reacción adversa» debe modificarse para garantizar que no solo cubre efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis normales, sino también de errores de medicación y usos al margen de los términos de la autorización de comercialización, incluidos el uso equivocado y el abuso del medicamento. La sospecha de una reacción adversa a un medicamento, es decir, que haya por lo menos una posibilidad razonable de relación causal entre un medicamento y una reacción adversa, debe ser motivo suficiente para notificarla. Por tanto, el término «sospecha de reacción adversa» debe utilizarse en todo el texto en lo que respecta a las obligaciones de notificación. Sin perjuicio de las disposiciones y prácticas existentes en la Unión y en los Estados miembros en materia de confidencialidad médica, los Estados miembros deben garantizar la confidencialidad de la notificación y tratamiento de los datos personales relacionados con las sospechas de reacciones adversas, incluidos los asociados con errores de medicación. Ello no debe afectar a las obligaciones de los Estados miembros en lo referente al intercambio recíproco de información en materia de farmacovigilancia o a su obligación de poner a disposición del público información

<sup>(1)</sup> DO C 306 de 16.12.2009, p. 28.

<sup>(2)</sup> DO C 79 de 27.3.2010, p. 50.

<sup>(3)</sup> DO C 229 de 23.9.2009, p. 19.

<sup>(4)</sup> Posición del Parlamento Europeo de 22 de septiembre de 2010 (no publicada aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 29 de noviembre de 2010.

<sup>(5)</sup> DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

- sobre cuestiones importantes en materia de farmacovigilancia. Además, el principio de confidencialidad no debe afectar a las obligaciones de las personas de que se trate de facilitar información en virtud del Derecho penal.
- (6) La contaminación de las aguas y los suelos con residuos farmacéuticos es un nuevo problema medioambiental. Los Estados miembros deben valorar la oportunidad de adoptar medidas para controlar y evaluar los riesgos de los efectos sobre el medio ambiente de tales medicamentos, incluidos los que puedan tener un impacto en la salud pública. La Comisión, basándose, entre otras fuentes, en los datos recibidos de la Agencia Europea de Medicamentos, la Agencia Europea del Medio Ambiente y los Estados miembros, debe elaborar un informe sobre el alcance del problema, junto con una evaluación para determinar la necesidad de modificar la legislación de la Unión sobre los medicamentos u otra legislación de la Unión pertinente.
- (7) El titular de una autorización de comercialización debe establecer un sistema de farmacovigilancia para garantizar el control y la supervisión de uno o varios de sus medicamentos autorizados, registrados en un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, que debe estar permanentemente disponible para su inspección. Las autoridades competentes deben comprometerse a supervisar dichos sistemas de farmacovigilancia. Por tanto, las solicitudes de autorización de comercialización deben ir acompañadas de una descripción sucinta del sistema de farmacovigilancia correspondiente, con inclusión obligatoria de una referencia al sitio en el que se mantiene y está disponible para su inspección por parte de las autoridades competentes el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para el medicamento de que se trate.
- (8) Los titulares de una autorización de comercialización deben planificar medidas de farmacovigilancia para cada medicamento individual en el contexto de un sistema de gestión de riesgos. Las medidas deben ser proporcionadas a los riesgos identificados, a los riesgos potenciales y a la necesidad de información adicional sobre dicho medicamento. También debe garantizarse que la autorización de comercialización quede supeditada a toda medida clave incluida en un sistema de gestión de riesgos.
- (9) Desde el punto de vista de la salud pública, es necesario complementar la información disponible en el momento de la autorización con información adicional acerca de la seguridad y, en determinados casos, acerca de la eficacia de los medicamentos autorizados. Por consiguiente, las autoridades competentes deben estar facultadas para imponer a los titulares de las autorizaciones de comercialización la obligación de realizar estudios de seguridad y eficacia posautorización. Debe ser posible imponer esta obligación en el momento de la concesión de la autorización de comercialización o posteriormente, y a ella debe condicionarse la autorización de comercialización. El objetivo de tales estudios podrá ser la recopilación de datos que permitan la evaluación de la seguridad o la eficacia de los medicamentos en la práctica médica habitual.
- (10) Es importante que el refuerzo del sistema de farmacovigilancia no conduzca a la concesión prematura de autorizaciones de comercialización. No obstante, algunos medicamentos se autorizan a reserva de un seguimiento adicional. Entre ellos se encuentran todos los medicamentos con un nuevo principio activo y los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, que en farmacovigilancia son prioritarios. Las autoridades competentes también pueden exigir un seguimiento adicional para medicamentos específicos, sujetos a la obligación de realizar un estudio de seguridad posautorización o a condiciones o restricciones relativas a un uso seguro y eficaz del medicamento. Los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional deben identificarse mediante un símbolo negro y una frase explicativa estándar adecuada en el resumen de las características del producto y en y en el prospecto. La Agencia Europea de Medicamentos, creada por el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos <sup>(1)</sup> (en lo sucesivo denominada «la Agencia»), debe mantener a disposición pública una lista actualizada de tales medicamentos sujetos a un seguimiento adicional.
- (11) La Comisión, en colaboración con la Agencia y las autoridades nacionales competentes, previa consulta con organizaciones representativas de los pacientes, consumidores, médicos y farmacéuticos, aseguradoras sanitarias y otras partes interesadas, debe presentar al Parlamento Europeo y al Consejo un informe de evaluación sobre la legibilidad de los resúmenes de las características del producto y de los prospectos y su utilidad para los profesionales de la salud y para el público en general. Tras el análisis de esos datos, la Comisión, si es necesario, debe presentar propuestas para mejorar la presentación y el contenido de los resúmenes de las características del producto y de los prospectos, a fin de garantizar que supongan, respectivamente, una fuente de información valiosa para los profesionales de la salud y para el público en general.
- (12) La experiencia ha puesto de manifiesto que es necesario aclarar las responsabilidades de los titulares de las autorizaciones de comercialización en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos autorizados. El titular de una autorización de comercialización debe tener la responsabilidad de vigilar permanentemente la seguridad de sus medicamentos, informar a las autoridades de cualquier cambio que pudiera afectar a la autorización de comercialización y asegurarse de la actualización de la información relativa al producto. Como los medicamentos podrían utilizarse al margen de los términos de sus autorizaciones de comercialización, entre las responsabilidades del titular de la autorización de comercialización debe figurar la transmisión de toda la información disponible, incluidos los resultados de ensayos clínicos u otros estudios, así como la notificación de todo uso del medicamento al margen de los términos de la autorización de comercialización. Conviene asimismo garantizar

<sup>(1)</sup> DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

que al renovar las autorizaciones de comercialización se tenga en cuenta toda la información pertinente obtenida acerca de la seguridad del medicamento.

- (13) Para garantizar una estrecha colaboración entre los Estados miembros en el ámbito de la farmacovigilancia, debe ampliarse el mandato del Grupo de Coordinación creado por el artículo 27 de la Directiva 2001/83/CE para que incluya el examen de cuestiones relacionadas con la farmacovigilancia de todos los medicamentos autorizados por los Estados miembros. Para desempeñar sus nuevas funciones, el Grupo de Coordinación debe reforzarse más con la adopción de normas claras sobre los conocimientos requeridos, los procedimientos para llegar a acuerdos o posiciones, la transparencia, la independencia y el secreto profesional de sus miembros, y la necesidad de cooperación entre organismos de la Unión y nacionales.
- (14) Para garantizar un mismo nivel de conocimientos científicos en la toma de decisiones sobre farmacovigilancia tanto a nivel de la Unión como nacional, el Grupo de Coordinación, al desempeñar sus funciones en materia de farmacovigilancia, debe basarse en las recomendaciones del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia.
- (15) Para evitar repetir el trabajo, el Grupo de Coordinación debe acordar una posición única para evaluaciones de farmacovigilancia sobre medicamentos autorizados en más de un Estado miembro. El acuerdo en el Grupo de Coordinación debe bastar para que se apliquen en toda la Unión las medidas de farmacovigilancia. En caso de que no se llegue a ningún acuerdo en el Grupo de Coordinación, debe autorizarse a la Comisión a adoptar una decisión sobre las medidas reguladoras necesarias con respecto a la autorización de comercialización, cuyos destinatarios sean los Estados miembros.
- (16) También debe llevarse a cabo una única evaluación en el caso de la farmacovigilancia de los medicamentos autorizados por los Estados miembros y de los autorizados con arreglo al Reglamento (CE) n° 726/2004. En estos casos, la Comisión debe adoptar medidas armonizadas para todos los medicamentos afectados a partir de una evaluación a nivel de la Unión.
- (17) Los Estados miembros deben disponer de un sistema de farmacovigilancia para recopilar información que sea útil en el control de los medicamentos, incluida información sobre sospechas de reacciones adversas derivadas del uso de un medicamento tanto de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización como al margen de tales términos, incluidos la sobredosis, el mal uso, el abuso y los errores de medicación, así como sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a la exposición ocupacional. Los Estados miembros deben garantizar la calidad del sistema de farmacovigilancia mediante el seguimiento de los casos de sospecha de reacciones adversas. Para ello, los Estados miembros deben establecer un sistema de farmacovigilancia permanente, basado en conocimientos técnicos apropiados, a fin de que se puedan cumplir plenamente las obligaciones establecidas en la presente Directiva.
- (18) A fin de reforzar la coordinación de recursos entre los Estados miembros, estos deben poder delegar determinadas funciones en materia de farmacovigilancia en otros Estados miembros.
- (19) Para simplificar la notificación de sospechas de reacciones adversas, los titulares de una autorización de comercialización y los Estados miembros solo deben comunicar dichas reacciones a la base de datos y la red de tratamiento de datos de farmacovigilancia de la Unión, contemplada en el artículo 57, apartado 1, letra d), del Reglamento (CE) n° 726/2004 («la base de datos Eudravigilance»). Eudravigilance debe estar equipada para transmitir de inmediato a los Estados miembros en cuyo territorio se haya producido la reacción las notificaciones sobre las sospechas de reacciones adversas que haya recibido de los titulares de una autorización de comercialización.
- (20) En aras de una mayor transparencia de los procesos de farmacovigilancia, los Estados miembros deben crear y mantener portales web sobre medicamentos. Con igual fin, los titulares de una autorización de comercialización deben avisar previa o simultáneamente a las autoridades competentes de los anuncios de seguridad, y estas autoridades deben asimismo notificarse mutuamente con anticipación dichos anuncios.
- (21) Las normas de la Unión sobre farmacovigilancia deben seguir basándose en el papel fundamental de control de la seguridad de los medicamentos que ejercen los profesionales sanitarios, y deben tener en cuenta que los pacientes también están bien situados para notificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Así pues, conviene facilitar tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, y poner a su disposición los métodos a tal efecto.
- (22) Como resultado de la presentación de todos los datos sobre las sospechas de reacciones adversas directamente a la base de datos Eudravigilance, procede modificar el alcance de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad de manera que presenten un análisis de la relación beneficio-riesgo de un medicamento en vez de listas detalladas de informes individuales ya presentados a la base de datos Eudravigilance.

- (23) Las obligaciones impuestas con respecto a los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deben ser proporcionadas a los riesgos planteados por los medicamentos. Así pues, los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deben vincularse al sistema de gestión de riesgos de los medicamentos recién autorizados, y no deben requerirse informes habituales para medicamentos genéricos, para medicamentos que contengan un principio activo del que se haya demostrado un uso médico bien establecido, para medicamentos homeopáticos o para medicamentos tradicionales a base de plantas que estén registrados. No obstante, y en interés de la salud pública, las autoridades competentes deben exigir informes periódicos actualizados en materia de seguridad para tales medicamentos cuando se planteen cuestiones relativas a los datos de farmacovigilancia o a la no disponibilidad de datos de seguridad cuando el uso del principio activo de que se trate se concentre en medicamentos para los que no se exijan habitualmente informes periódicos actualizados en materia de seguridad.
- (24) Debe reforzarse el uso compartido de recursos entre las autoridades competentes para evaluar los informes periódicos actualizados en materia de seguridad. Debe establecerse una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad de medicamentos autorizados en más de un Estado miembro. Asimismo, deben establecerse procedimientos para fijar frecuencias y fechas de presentación únicas de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad de todos los medicamentos que contengan el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos.
- (25) Tras una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, toda medida resultante relativa al mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión debe adoptarse mediante un procedimiento de la Unión que conduzca a un resultado armonizado.
- (26) Los Estados miembros deben someter automáticamente determinadas cuestiones de seguridad de los medicamentos a la Agencia para que proceda a una evaluación a nivel de la Unión de las mismas. Conviene, pues, establecer normas relativas a un procedimiento de evaluación por el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia y al seguimiento posterior de las autorizaciones de comercialización de que se trate con miras a adoptar medidas armonizadas en toda la Unión.
- (27) En relación con la clarificación y el refuerzo de las disposiciones sobre actividades de farmacovigilancia de la Directiva 2001/83/CE, procede asimismo una mayor clarificación de los procedimientos para todas las evaluaciones posautorización a nivel de la Unión de cuestiones relativas a los medicamentos. Para ello es preciso limitar a dos el número de procedimientos de evaluación a nivel de la Unión, uno de los cuales permite una evaluación rápida y se debe aplicar cuando se considere necesario actuar con urgencia. Con independencia de que se aplique el procedimiento normal o de urgencia, o de que el medicamento se haya autorizado a través de procedimientos centralizados o no centralizados, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia siempre debe emitir una recomendación cuando el motivo para actuar se base en datos de farmacovigilancia. Es conveniente que el Grupo de Coordinación y el Comité de medicamentos de uso humano se basen en esta recomendación al realizar su evaluación al respecto.
- (28) Es necesario introducir principios rectores armonizados y una supervisión reguladora de los estudios de seguridad posautorización, solicitados por las autoridades competentes y de naturaleza observacional, iniciados, gestionados o financiados por el titular de la autorización de comercialización, y que implican la recogida de datos de pacientes o profesionales sanitarios y quedan, por lo tanto, fuera del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano <sup>(1)</sup>. La supervisión de estos estudios debe ser responsabilidad del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia. Los estudios solicitados por una única autoridad competente con posterioridad a la autorización de comercialización de un medicamento y que vayan a realizarse únicamente en un Estado miembro, deben ser objeto de supervisión por la autoridad nacional competente del Estado miembro en el que vaya a realizarse el estudio. Debe también regularse el seguimiento posterior, en su caso, de las autorizaciones de comercialización de que se trate, con miras a adoptar medidas armonizadas en toda la Unión.
- (29) Para hacer cumplir las disposiciones relativas a la farmacovigilancia, los Estados miembros deben disponer de sanciones eficaces, proporcionadas y disuasorias para los titulares de autorizaciones de comercialización en caso de incumplimiento de sus obligaciones en este ámbito. Si las condiciones que figuran en la autorización de comercialización no se cumplen en el plazo establecido, las autoridades nacionales competentes deben poder reexaminar la autorización de comercialización.

<sup>(1)</sup> DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.



- (30) A fin de proteger la salud pública, las actividades de farmacovigilancia de las autoridades nacionales competentes deben financiarse adecuadamente. La posibilidad de financiar adecuadamente las actividades de farmacovigilancia debe garantizarse facultando a las autoridades nacionales competentes para el cobro de tasas a los titulares de autorizaciones de comercialización. No obstante, la administración de esos fondos recaudados debe estar bajo el control permanente de las autoridades nacionales competentes a fin de garantizar su independencia en el desempeño de dichas actividades de farmacovigilancia.
- (31) Para poder abordar problemas graves de disponibilidad relacionados con la posible ausencia o desabastecimiento de medicamentos autorizados o comercializados, los Estados miembros deben tener la posibilidad, en ciertas condiciones, de dispensar a las partes interesadas de la aplicación de determinadas prescripciones de la Directiva 2001/83/CE relativas a los requisitos de etiquetado y embalaje.
- (32) Dado que el objetivo de la presente Directiva, a saber, aumentar la seguridad de los medicamentos comercializados en la Unión de una forma armonizada entre los Estados miembros, no puede ser alcanzado de manera suficiente por los Estados miembros y, debido a las dimensiones de las medidas, puede lograrse mejor a nivel de la Unión, esta puede adoptar medidas, de acuerdo con el principio de subsidiariedad consagrado en el artículo 5 del Tratado de la Unión Europea (TUE). De conformidad con el principio de proporcionalidad enunciado en dicho artículo, la presente Directiva no excede de lo necesario para alcanzar ese objetivo.
- (33) La presente Directiva se aplicará sin perjuicio de la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos <sup>(1)</sup>, y del Reglamento (CE) n° 45/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2000, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones y los organismos de la Unión y a la libre circulación de estos datos <sup>(2)</sup>. A fin de detectar, evaluar, comprender y prevenir las reacciones adversas, así como de identificar y tomar medidas para reducir los riesgos e incrementar los beneficios de los medicamentos con objeto de proteger la salud pública, debe ser posible tratar los datos personales en el marco del sistema Eudravigilance respetando al mismo tiempo la legislación de la Unión en materia de protección de datos. El objetivo de proteger la salud pública constituye un interés público sustancial y, por consiguiente, el tratamiento de datos personales puede justificarse si los datos de salud identificables se procesan solo cuando es necesario y solo si las partes interesadas evalúan esta necesidad en todas las etapas del proceso de farmacovigilancia.
- (34) Las disposiciones sobre seguimiento de los medicamentos de la Directiva 2001/83/CE constituyen disposiciones específicas en el sentido del artículo 15, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008, por el que se establecen los requisitos de acreditación y vigilancia del mercado relativos a la comercialización de los productos <sup>(3)</sup>.
- (35) Las actividades de farmacovigilancia establecidas en la presente Directiva exigen que se establezcan condiciones uniformes sobre los contenidos y el mantenimiento del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, así como sobre los requisitos mínimos del sistema de calidad para el ejercicio de las actividades de farmacovigilancia por parte de las autoridades nacionales competentes y los titulares de autorizaciones de comercialización, la utilización de terminología, formatos y normas aceptados internacionalmente en la realización de actividades de farmacovigilancia, y sobre los requisitos mínimos para el control de los datos introducidos en la base de datos Eudravigilance con el fin de determinar si han aparecido nuevos riesgos o cambios en los riesgos existentes. Asimismo deben establecerse el formato y el contenido de la información electrónica sobre sospechas de reacciones adversas por parte de los Estados miembros y los titulares de una autorización de comercialización, el formato y el contenido de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad y planes de gestión de riesgos, así como el formato de los protocolos, resúmenes e informes finales de los estudios de seguridad posautorización. De conformidad con el artículo 291 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (TFUE), las normas y principios generales relativos a las modalidades de control, por parte de los Estados miembros, del ejercicio de las competencias de ejecución por la Comisión se han de establecer previamente mediante un reglamento adoptado con arreglo al procedimiento legislativo ordinario. A la espera de la adopción de ese nuevo reglamento, seguirá aplicándose la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión <sup>(4)</sup>, con excepción del procedimiento de reglamentación con control, que no es aplicable.
- (36) Deben otorgarse a la Comisión poderes para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 290 del TFUE, con el fin de que complete lo dispuesto en los artículos 21 bis y 22 bis de la Directiva 2001/83/CE. Deben otorgarse poderes a la Comisión para adoptar medidas complementarias que definan las situaciones en que pueden exigirse estudios de eficacia posautorización. Es especialmente importante que la Comisión celebre consultas apropiadas durante sus trabajos de preparación, también con expertos.
- (37) De conformidad con el punto 34 del Acuerdo Interinstitucional «Legislar mejor» <sup>(5)</sup>, se alienta a los Estados miembros para que elaboren, en su propio interés y en el de la Unión, sus propios cuadros, que muestren, en la medida de lo posible, la correspondencia entre la presente Directiva y las medidas de transposición, y a hacerlos públicos.
- (38) Procede, por tanto, modificar la Directiva 2001/83/CE en consecuencia.

<sup>(1)</sup> DO L 281 de 23.11.1995, p. 31.

<sup>(2)</sup> DO L 8 de 12.1.2001, p. 1.

<sup>(3)</sup> DO L 218 de 13.8.2008, p. 30.

<sup>(4)</sup> DO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

<sup>(5)</sup> DO C 321 de 31.12.2003, p. 1.

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

*Artículo 1*

**Modificaciones de la Directiva 2001/83/CE**

La Directiva 2001/83/CE queda modificada como sigue:

1) El artículo 1 queda modificado como sigue:

a) el punto 11 se sustituye por el texto siguiente:

«11) Reacción adversa: cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento;»;

b) se suprime el punto 14;

c) el punto 15 se sustituye por el texto siguiente:

«15) Estudio de seguridad posautorización: todo estudio efectuado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo para la seguridad, confirmar el perfil de seguridad de un medicamento autorizado o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos;»;

d) se insertan los puntos siguientes:

«28 ter) Sistema de gestión de riesgos: conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir o reducir al mínimo los riesgos relativos a un medicamento, incluida la evaluación de la efectividad de dichas actividades e intervenciones;

28 quater) Plan de gestión de riesgos: descripción detallada del sistema de gestión de riesgos;

28 quinquies) Sistema de farmacovigilancia: sistema utilizado por los titulares de autorizaciones de comercialización y por los Estados miembros para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades contempladas en el título IX y dirigido a controlar la seguridad de los medicamentos autorizados y descubrir cualquier modificación de su relación beneficio-riesgo;

28 sexies) Archivo maestro del sistema de farmacovigilancia: descripción detallada del sistema de farmacovigilancia utilizado por el titular de la autorización de comercialización en relación con uno o varios medicamentos autorizados.».

2) En el artículo 8, el apartado 3 queda modificado como sigue:

a) la letra i bis) se sustituye por el texto siguiente:

«i bis) un resumen del sistema de farmacovigilancia del solicitante, que incluya los elementos siguientes:

- una prueba de que el solicitante dispone de los servicios de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia,
- los Estados miembros en los que reside y desempeña sus funciones dicha persona cualificada,
- los datos de contacto de la persona cualificada,

— una declaración firmada por el solicitante que certifique que dispone de los medios necesarios para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades que figuran en el título IX,

— una referencia a la ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del medicamento;»;

b) se inserta la letra siguiente después de la letra i bis):

«i bis bis) el plan de gestión de riesgos con la descripción del sistema de gestión de riesgos que el solicitante vaya a elaborar para el medicamento, junto con un resumen;»;

c) la letra l) se sustituye por el texto siguiente:

«l) copias de la documentación siguiente:

— cualquier autorización de comercialización obtenida en otro Estado miembro o en un tercer país, un resumen de los datos de seguridad, incluidos los datos contenidos en los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, cuando se disponga de ellos, y las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada de conformidad con la presente Directiva,

— el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante en virtud del artículo 11 o aprobado por las autoridades competentes del Estado miembro en virtud del artículo 21, y el prospecto propuesto con arreglo al artículo 59 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 61,

— detalles de cualquier decisión de denegación de autorización, tanto en la Unión como en un tercer país, y los motivos de tal decisión;»;

d) se suprime la letra n);

e) se añaden los párrafos siguientes después del párrafo segundo:

«El sistema de gestión de riesgos contemplado en el párrafo primero, letra i bis bis), deberá ser proporcionado a los riesgos identificados o potenciales del medicamento, y a la necesidad de datos sobre seguridad en la fase posautorización.

La información contemplada en el párrafo primero deberá actualizarse cuando proceda.».

3) En el artículo 11 se añaden los párrafos siguientes:

«En lo que se refiere a los medicamentos de la lista contemplada en el artículo 23 del Reglamento (CE) nº 726/2004, el resumen de las características del producto deberá incluir

la declaración siguiente: "Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional". La declaración irá precedida por el símbolo negro a que se refiere el artículo 23 del Reglamento (CE) n° 726/2004 y seguida por la frase explicativa normalizada que corresponda.

Para todos los medicamentos, se incluirá un texto estándar en el que se pida expresamente a los profesionales de la salud que notifiquen toda sospecha de reacción adversa, de acuerdo con el sistema nacional de notificación espontánea a que se refiere el artículo 107 *bis*, apartado 1. Deberán existir diversos medios para la notificación (electrónicos y de otro tipo), de conformidad con lo dispuesto en el artículo 107 *bis*, apartado 1, párrafo segundo.».

- 4) En el artículo 16 *octavo*, el apartado 1 se sustituye por el texto siguiente:

«1. El artículo 3, apartados 1 y 2, el artículo 4, apartado 4, el artículo 6, apartado 1, el artículo 12, el artículo 17, apartado 1, los artículos 19, 20, 23, 24, 25, 40 a 52, 70 a 85, 101 a 108 *ter*, el artículo 111, apartados 1 y 3; los artículos 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, el artículo 126, párrafo segundo, y el artículo 127 de la presente Directiva, así como la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano (\*) se aplicarán, por analogía, al registro para uso tradicional concedido de acuerdo con el presente capítulo.

(\*) DO L 262 de 14.10.2003, p. 22.».

- 5) El artículo 17 queda modificado como sigue:

- a) en el apartado 1, párrafo segundo, la mención «artículos 27» se sustituye por «artículos 28»;
- b) en el apartado 2, la mención «artículos 27» se sustituye por «artículos 28».

- 6) En el artículo 18, la mención «artículos 27» se sustituye por «artículos 28».

- 7) En el artículo 21, los apartados 3 y 4 se sustituyen por el texto siguiente:

«3. Para cada medicamento que hayan autorizado, las autoridades nacionales competentes pondrán a disposición del público sin dilación la autorización de comercialización, el prospecto, el resumen de las características del producto y todas las condiciones establecidas con arreglo a los artículos 21 *bis*, 22 y 22 *bis*, junto con todos los plazos para el cumplimiento de dichas condiciones.

4. Las autoridades nacionales competentes elaborarán un informe de evaluación y realizarán comentarios sobre el expediente por lo que se refiere a los resultados de las pruebas farmacéuticas y preclínicas, los ensayos clínicos, el sistema de gestión de riesgos y el sistema de farmacovigilancia del medicamento de que se trate. El informe de evaluación se actualizará cuando se disponga de nuevos datos que sean importantes para la evaluación de la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento.

Las autoridades nacionales competentes pondrán a disposición del público sin dilación el informe de evaluación y los motivos del dictamen, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial. Se facilitará una justificación por separado para cada una de las indicaciones solicitadas.

El informe público de evaluación contendrá un resumen redactado de forma comprensible para el público. El resumen incluirá, en particular, una sección relativa a las condiciones de utilización del medicamento.».

- 8) Se inserta el artículo siguiente después del artículo 21:

«Artículo 21 *bis*

Como complemento de lo dispuesto en el artículo 19, podrá concederse una autorización de comercialización de un medicamento siempre que se cumplan una o varias de las condiciones siguientes:

- a) se adopten determinadas medidas para garantizar el uso seguro del medicamento que se incluyan en el sistema de gestión de riesgos;
- b) se realicen estudios de seguridad posautorización;
- c) se cumplan las obligaciones sobre el registro o la notificación de sospechas de reacciones adversas que sean más estrictos que los contemplados en el título IX;
- d) cualquier otra condición o restricción relacionada con el uso seguro y eficaz del medicamento;
- e) el sistema de farmacovigilancia sea adecuado;
- f) se realicen estudios de eficacia posautorización cuando se planteen cuestiones sobre la eficacia del medicamento que solo puedan resolverse después de la comercialización de este. La obligación de realizar tales estudios se basará en los actos delegados adoptados de conformidad con el artículo 22 *ter*, habida cuenta de las directrices científicas a que se refiere el artículo 108 *bis*.

La autorización de comercialización fijará, en caso necesario, los plazos de cumplimiento de dichas condiciones.».

9) El artículo 22 se sustituye por el texto siguiente:

«Artículo 22

En circunstancias excepcionales y previa consulta al solicitante, la autorización de comercialización podrá concederse bajo determinadas condiciones, en particular en lo que respecta a la seguridad del medicamento, a la notificación a las autoridades nacionales competentes de todo incidente relacionado con su utilización y a las medidas que deben adoptarse.

La autorización de comercialización solo podrá concederse si el solicitante puede demostrar que, por razones objetivas y verificables, no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y la seguridad del medicamento en condiciones de uso normales y debe basarse en alguno de los motivos enunciados en el anexo I.

El mantenimiento de la autorización de comercialización quedará vinculado a la revisión anual de tales condiciones.»

10) Se insertan los artículos siguientes:

«Artículo 22 bis

1. Con posterioridad a la concesión de una autorización de comercialización, la autoridad nacional competente podrá obligar al titular de la autorización de comercialización:

- a) a que realice un estudio de seguridad posautorización en caso de existir preocupación por los riesgos de un medicamento autorizado. Cuando la misma preocupación afecte a más de un medicamento, la autoridad nacional competente, previa consulta al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, alentará a los titulares de la autorización de comercialización de que se trate a realizar conjuntamente un estudio de seguridad posautorización;
- b) a que realice un estudio de eficacia posautorización cuando el conocimiento de la enfermedad o la metodología clínica indiquen que las evaluaciones de eficacia anteriores podrían tener que revisarse de forma significativa. La obligación de realizar el estudio de eficacia posautorización se basará en los actos delegados adoptados con arreglo del artículo 22 *ter*, habida cuenta de las directrices científicas a que se refiere el artículo 108 *bis*.

La imposición de tal obligación será debidamente justificada, notificada por escrito y especificará los objetivos y el calendario de presentación y realización del estudio.

2. Si así lo solicita el titular de la autorización de comercialización en los 30 días siguientes a la notificación por escrito de la obligación, la autoridad nacional compe-

tente le dará la oportunidad de presentar sus observaciones por escrito, en un plazo que especificará, en respuesta a la imposición de la obligación.

3. En función de las observaciones por escrito del titular de la autorización de comercialización, la autoridad nacional competente retirará o confirmará la obligación. Si la confirma, se modificará la autorización de comercialización para incluir la obligación como condición de la autorización y se actualizará en consecuencia el sistema de gestión de riesgos.

Artículo 22 *ter*

1. A fin de determinar las situaciones en que puedan exigirse estudios de eficacia posautorización en virtud de los artículos 21 *bis* y 22 *bis* de la presente Directiva, la Comisión podrá adoptar, mediante actos delegados de conformidad con el artículo 121 *bis* y en las condiciones establecidas en los artículos 121 *ter* y 121 *quater*, medidas que completen lo dispuesto en los artículos 21 *bis* y 22 *bis*.

2. Al adoptar dichos actos delegados, la Comisión se atenderá a lo dispuesto en la presente Directiva.

Artículo 22 *quater*

1. El titular de una autorización de comercialización incorporará a su sistema de gestión de riesgos todas las condiciones contempladas en los artículos 21 *bis*, 22 o 22 *bis*.

2. Los Estados miembros comunicarán a la Agencia las autorizaciones de comercialización que hayan concedido con las condiciones contempladas en los artículos 21 *bis*, 22 o 22 *bis*».

11) El artículo 23 se sustituye por el texto siguiente:

«Artículo 23

1. Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la autorización de comercialización deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control establecidos en el artículo 8, apartado 3, letras d) y h), los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento sea fabricado y controlado por métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones se someterán a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

2. El titular de la autorización de comercialización comunicará de forma inmediata a la autoridad nacional competente cualquier información nueva que implique una modificación de los datos o documentos a que se refieren el artículo 8, apartado 3, los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter*, y 11, el artículo 32, apartado 5, o el anexo I.



En particular, el titular de la autorización de comercialización informará de manera inmediata a la autoridad nacional competente de cualquier prohibición o restricción impuesta por las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento y les transmitirá cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento en cuestión. La información incluirá los resultados positivos y negativos de ensayos clínicos u otros estudios en todas las indicaciones y poblaciones, estén o no incluidos en la autorización de comercialización, así como los datos sobre el uso del medicamento cuando tal uso no se ajuste a los términos de la autorización de comercialización.

3. El titular de una autorización de comercialización se asegurará de que la información del producto esté actualizada en función de los últimos conocimientos científicos, incluidas las conclusiones de las evaluaciones y las recomendaciones publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 26 del Reglamento (CE) n° 726/2004.

4. Para poder evaluar permanentemente la relación beneficio-riesgo, la autoridad nacional competente podrá solicitar en todo momento al titular de la autorización de comercialización los datos que demuestren que dicha relación sigue siendo favorable. El titular de la autorización de comercialización responderá de forma completa y con prontitud a este tipo de solicitudes.

La autoridad nacional competente podrá solicitar en todo momento al titular de la autorización de comercialización que presente una copia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. El titular de la autorización de comercialización presentará la copia a más tardar siete días después de la recepción de la solicitud.»

12) El artículo 24 queda modificado como sigue:

a) en el apartado 2, el párrafo segundo se sustituye por el texto siguiente:

«A tal efecto, el titular de la autorización de comercialización facilitará a la autoridad nacional competente una versión consolidada del fichero en relación con la calidad, la seguridad y la eficacia, incluyendo la evaluación de los datos consignados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y los informes periódicos actualizados en materia de seguridad presentados de acuerdo con el título IX, así como información sobre todas las modificaciones introducidas desde la concesión de la autorización de comercialización, al menos nueve meses antes de que la autorización de comercialización deje de tener validez con arreglo al apartado 1.»

b) el apartado 3 se sustituye por el texto siguiente:

«3. Una vez renovada, la autorización de comercialización tendrá una validez ilimitada, salvo que la auto-

ridad nacional competente decida su renovación adicional por cinco años con arreglo al apartado 2, por motivos justificados de farmacovigilancia, incluida la exposición de un número insuficiente de pacientes al medicamento de que se trate.»

13) Se suprime el capítulo 4: «Procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado».

14) El artículo 27 queda modificado como sigue:

a) los apartados 1 y 2 se sustituyen por el texto siguiente:

«1. Se creará un Grupo de Coordinación con los objetivos siguientes:

a) examinar cualquier cuestión relacionada con una autorización de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros, de conformidad con los procedimientos previstos en el capítulo 4;

b) examinar las cuestiones relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos autorizados por los Estados miembros, de conformidad con los artículos 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* y 107 *octodecies*;

c) examinar las cuestiones relacionadas con las modificaciones de las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros, de conformidad con el artículo 35, apartado 1.

La Agencia asumirá las labores de secretaría de este Grupo de Coordinación.

Para el cumplimiento de sus funciones en materia de farmacovigilancia, incluidas la aprobación de los sistemas de gestión de riesgos y el seguimiento de su efectividad, el Grupo de Coordinación se basará en las evaluaciones científicas y las recomendaciones del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia establecido en el artículo 56, apartado 1, letra a *bis*), del Reglamento (CE) n° 726/2004.

2. El Grupo de Coordinación estará compuesto por un representante de cada Estado miembro, nombrado para un período renovable de tres años. Los Estados miembros podrán nombrar un suplente para un período renovable de tres años. Los miembros del Grupo de Coordinación podrán ir acompañados de expertos.

Para el cumplimiento de sus funciones, los miembros del Grupo de Coordinación y los expertos se basarán en los recursos científicos y reguladores de que dispongan las autoridades nacionales competentes. Cada autoridad nacional competente supervisará la competencia de las evaluaciones llevadas a cabo y facilitará las actividades de los miembros nombrados del Grupo de Coordinación y de los expertos.

El artículo 63 del Reglamento (CE) n° 726/2004 se aplicará al Grupo de Coordinación por lo que se refiere a la transparencia e independencia de sus miembros.»;

b) se añaden los apartados siguientes:

«4. El director ejecutivo de la Agencia o su representante y los representantes de la Comisión tendrán derecho a asistir a todas las reuniones del Grupo de Coordinación.

5. Los miembros del Grupo de Coordinación garantizarán la coordinación apropiada entre las funciones de dicho grupo y la labor de las autoridades nacionales competentes, incluidos los órganos consultivos pertinentes para la autorización de comercialización.

6. Salvo disposición en contrario de la presente Directiva, los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación se esforzarán al máximo en consensuar una posición sobre las medidas que deban tomarse. Si tal consenso no puede alcanzarse, prevalecerá la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación.

7. Los miembros del Grupo de Coordinación estarán obligados, incluso después de haber cesado en sus funciones, a no divulgar ninguna información que esté cubierta por el secreto profesional.».

15) Tras el artículo 27 se inserta el texto siguiente:

#### «CAPÍTULO 4.

#### **Procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado».**

16) En el artículo 31, el apartado 1 queda modificado como sigue:

a) el párrafo primero se sustituye por el texto siguiente:

«En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización de comercialización recurrirán al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en los artículos 32, 33 y 34 antes que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización de comercialización, o de cualquier modificación de una autorización de comercialización que parezca necesaria.»;

b) se insertan los párrafos siguientes después del primero:

«Cuando el recurso derive de la evaluación de datos sobre farmacovigilancia de un medicamento autorizado, el asunto se remitirá al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, y se podrá aplicar el artículo 107 *undecies*, apartado 2. El Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia emitirá una recomendación de acuerdo con el procedimiento establecido en el artículo 32. La recomendación final se transmitirá al Comité de medicamentos de uso humano o al Grupo de Coordinación, según proceda, y se aplicará el procedimiento establecido en el artículo 107 *duodecies*.

No obstante, si se considera que es necesario actuar con urgencia, se aplicará el procedimiento establecido en los artículos 107 *decies* a 107 *duodecies*».

17) Se suprime el artículo 36.

18) El artículo 59 queda modificado como sigue:

a) el apartado 1 queda modificado como sigue:

i) la letra e) se sustituye por el texto siguiente:

«e) una descripción de las reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, de ser necesario, las medidas que deban adoptarse en tal caso;»;

ii) se añaden los párrafos siguientes:

«En el caso de medicamentos incluidos en la lista mencionada en el artículo 23 del Reglamento (CE) n° 726/2004 se incluirá la siguiente declaración adicional: "Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional". La declaración irá precedida del símbolo negro a que se refiere el artículo 23 del Reglamento (CE) n° 726/2004 y seguida por una frase explicativa estándar adecuada.

En todos los medicamentos se incluirá un texto estándar en el que se solicite expresamente a los pacientes que notifiquen toda sospecha de reacción adversa a su médico, farmacéutico, profesional de la salud, o directamente al sistema nacional de notificación espontánea a que se refiere el artículo 107 *bis*, apartado 1, y en el que se indiquen concretamente los diversos medios de notificación existentes (notificación por medios electrónicos, por correo, u otros), de conformidad con el artículo 107 *bis*, apartado 1, párrafo segundo.»;

b) se añade el apartado siguiente:

«4. A más tardar el 1 de enero de 2013, la Comisión presentará un informe de evaluación al Parlamento Europeo y al Consejo sobre las deficiencias que presenten el resumen de características del producto y el prospecto, y cómo pueden subsanarse, con el fin de responder mejor a las necesidades de los pacientes y de los profesionales de la salud. La Comisión, si procede y sobre la base de dicho informe, en consulta con las partes interesadas relevantes, presentará propuestas para mejorar la facilidad de lectura, la presentación y el contenido de estos documentos.».

19) En el artículo 63, el apartado 3 se sustituye por el texto siguiente:

«3. Cuando el medicamento no esté destinado a ser entregado directamente al paciente o cuando existan problemas graves respecto de su disponibilidad, las autoridades competentes, sin perjuicio de adoptar las medidas que consideren necesarias para proteger la salud humana, podrán dispensar de la obligación de hacer figurar determinadas indicaciones en el etiquetado y el prospecto. También podrán establecer una exención total o parcial de la obligación de que el etiquetado y el prospecto estén redactados en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización del medicamento.».

20) El título IX se sustituye por el texto siguiente:

## «TÍTULO IX

### FARMACOVIGILANCIA

#### CAPÍTULO 1

#### **Disposiciones generales**

##### Artículo 101

1. Los Estados miembros dispondrán de un sistema de farmacovigilancia para cumplir sus funciones en materia de farmacovigilancia y participar en las actividades de farmacovigilancia de la Unión.

El sistema de farmacovigilancia se utilizará para recoger información sobre los riesgos de los medicamentos para la salud de los pacientes o la salud pública. Esa información se referirá en concreto a reacciones adversas en seres humanos provocadas por el uso de un medicamento de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización y por usos al margen de tales términos, así como a reacciones adversas asociadas a una exposición ocupacional.

2. Los Estados miembros, sirviéndose del sistema de farmacovigilancia contemplado en el apartado 1, evaluarán científicamente toda la información, considerarán las opciones para minimizar y prevenir riesgos, y tomarán, en caso necesario, medidas reguladoras con respecto a la autorización de comercialización. Llevarán a cabo una auditoría

regular de su sistema de farmacovigilancia e informarán de los resultados a la Comisión a más tardar el 21 de septiembre de 2013, y con posterioridad cada dos años.

3. Cada Estado miembro designará a una autoridad competente para desempeñar las funciones de farmacovigilancia.

4. La Comisión podrá pedir a los Estados miembros que participen, bajo la coordinación de la Agencia, en la armonización y normalización internacionales de medidas técnicas en materia de farmacovigilancia.

#### Artículo 102

Los Estados miembros:

- a) tomarán todas las medidas pertinentes para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios a notificar a la autoridad nacional competente las sospechas de reacciones adversas; para ello, las organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud podrán participar según proceda;
- b) facilitarán la notificación por parte del paciente proponiendo formatos de notificación alternativos, además de los formatos en línea;
- c) tomarán todas las medidas oportunas para obtener información exacta y verificable que permita la evaluación científica de las notificaciones de sospechas de reacción adversa;
- d) garantizarán que se le facilite a su debido tiempo al público información importante sobre cuestiones en materia de farmacovigilancia respecto del uso de un medicamento, mediante su publicación en el portal web y a través de otros medios de información pública en caso necesario;
- e) garantizarán, mediante métodos de recogida de información, y, en su caso, seguimiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, la adopción de todas las medidas oportunas para identificar cualquier medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en su territorio objeto de una notificación de sospechas de reacciones adversas, teniendo debidamente en cuenta el nombre del medicamento, de conformidad con el artículo 1, apartado 20, y el número de lote;
- f) tomarán las medidas necesarias para garantizar que el titular de una autorización de comercialización que no pueda cumplir las obligaciones establecidas en el presente título esté sujeto a sanciones efectivas, proporcionadas y disuasorias.

A efectos del párrafo primero, letras a) y e), los Estados miembros podrán imponer obligaciones específicas a los médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios.

*Artículo 103*

Un Estado miembro podrá delegar en otro Estado miembro cualquier función que se le confíe con arreglo al presente título, previo acuerdo por escrito del segundo. Un Estado miembro solo podrá representar a otro Estado miembro.

El Estado miembro que confiera la delegación informará de ello por escrito a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros. El Estado miembro que confiera la delegación y la Agencia harán pública dicha información.

*Artículo 104*

1. El titular de una autorización de comercialización dispondrá de un sistema de farmacovigilancia para el cumplimiento de sus funciones en materia de farmacovigilancia equivalente al sistema de farmacovigilancia del Estado miembro pertinente establecido en el artículo 101, apartado 1.

2. Mediante el sistema de farmacovigilancia mencionado en el apartado 1, el titular de una autorización de comercialización evaluará científicamente toda la información, considerará las opciones para minimizar y prevenir riesgos, y adoptará, de ser necesario, las medidas oportunas.

El titular de una autorización de comercialización realizará una auditoría periódica de su sistema de farmacovigilancia. Introducirá en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia una nota referente a los principales resultados de la auditoría y, a partir de estos, se asegurará de que se elabore y ejecute un plan de medidas correctoras apropiado. La nota podrá retirarse una vez que se hayan ejecutado por completo las medidas correctoras.

3. Como parte del sistema de farmacovigilancia, el titular de una autorización de comercialización:

- a) tendrá a su disposición de forma permanente y continua a una persona debidamente cualificada responsable de farmacovigilancia;
- b) elaborará y pondrá a disposición previa solicitud un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia;
- c) dispondrá de un sistema de gestión de riesgos para cada medicamento;
- d) supervisará el resultado de las medidas de minimización de riesgos incluidas en el plan de gestión de riesgos o establecidas como condiciones de la autorización de comercialización con arreglo a los artículos 21 *bis*, 22 o 22 *bis*;
- e) actualizará el sistema de gestión de riesgos y supervisará los datos de farmacovigilancia para determinar si hay

riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o si hay modificaciones de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

La persona cualificada mencionada en el párrafo primero, letra a), residirá y realizará sus actividades en la Unión y será responsable del establecimiento y el mantenimiento del sistema de farmacovigilancia. El titular de una autorización de comercialización comunicará a la autoridad competente y a la Agencia el nombre y los datos de contacto de la persona cualificada.

4. No obstante lo dispuesto en el apartado 3, las autoridades nacionales competentes podrán pedir que se nombre a una persona de contacto para las cuestiones de farmacovigilancia a nivel nacional, que informará a la persona cualificada responsable de farmacovigilancia.

*Artículo 104 bis*

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 2, 3 y 4 del presente artículo y no obstante lo dispuesto en el artículo 104, apartado 3, letra c), los titulares de autorizaciones de comercialización concedidas antes del 21 de julio de 2012 no estarán obligados a disponer de un sistema de gestión de riesgos para cada medicamento.

2. La autoridad nacional competente podrá obligar al titular de una autorización de comercialización a disponer de un sistema de gestión de riesgos, tal como se contempla en el artículo 104, apartado 3, letra c), si existe preocupación por los riesgos que afecten a la relación beneficio-riesgo de un medicamento autorizado. A tal fin, la autoridad nacional competente obligará asimismo al titular de la autorización de comercialización a presentar una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos que prevea establecer para el medicamento en cuestión.

La imposición de tales obligaciones será debidamente motivada, se notificará por escrito e incluirá el calendario de presentación de la descripción detallada del sistema de gestión de riesgos.

3. Si el titular de la autorización de comercialización así lo solicita en los 30 días siguientes a la recepción de la notificación por escrito de la obligación, la autoridad nacional competente le dará la oportunidad de presentar por escrito, en un plazo que especificará, sus observaciones en respuesta a la imposición de la obligación.

4. Sobre la base de las observaciones presentadas por escrito por el titular de la autorización de comercialización, la autoridad nacional competente retirará o confirmará la obligación. Si la confirma, la autorización de comercialización se modificará en consecuencia para incluir las medidas que deban adoptarse para formar parte del sistema de gestión de riesgos como condiciones de la autorización de comercialización a tenor del artículo 21 *bis*, letra a).



### Artículo 105

La administración de los fondos destinados a las actividades de farmacovigilancia, al funcionamiento de las redes de comunicaciones y a la vigilancia del mercado deberán estar bajo el control permanente de las autoridades nacionales competentes a fin de garantizar su independencia en el desempeño de dichas actividades de farmacovigilancia.

Lo dispuesto en el párrafo primero no impedirá a las autoridades nacionales competentes el cobro a los titulares de autorizaciones de comercialización de tasas por la realización de dichas actividades por parte las autoridades nacionales competentes, a condición de que se garantice estrictamente su independencia en el desempeño de dichas actividades de farmacovigilancia.

## CAPÍTULO 2

### Transparencia y comunicaciones

#### Artículo 106

Cada Estado miembro establecerá y mantendrá un portal web nacional sobre medicamentos que enlace con el portal web europeo sobre medicamentos creado con arreglo al artículo 26 del Reglamento (CE) nº 726/2004. En los portales web nacionales sobre medicamentos, los Estados miembros harán públicos al menos los elementos siguientes:

- a) informes públicos de evaluación, junto con un resumen;
- b) resúmenes de las características de los productos y prospectos;
- c) resúmenes de los planes de gestión de riesgos de los medicamentos autorizados con arreglo a la presente Directiva;
- d) la lista de los medicamentos contemplados en el artículo 23 del Reglamento (CE) nº 726/2004;
- e) información sobre los distintos medios para que los profesionales sanitarios y los pacientes puedan notificar a las autoridades nacionales competentes las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluidos los formularios web estructurados contemplados en el artículo 25 del Reglamento (CE) nº 726/2004.

#### Artículo 106 bis

1. Tan pronto tenga intención de realizar un anuncio público en el que informe sobre cuestiones de farmacovigilancia relacionadas con el uso de un medicamento y, en todo caso, al mismo tiempo o antes de realizarlo, el titular de una autorización de comercialización estará obligado a informar a las autoridades nacionales competentes, a la Agencia y a la Comisión.

El titular de una autorización de comercialización garantizará que la información destinada al público se presente de forma objetiva y sin equívocos.

2. A no ser que la protección de la salud pública requiera la realización urgente de un anuncio público, los Estados miembros, la Agencia y la Comisión se informarán mutuamente al menos veinticuatro horas antes de realizar un anuncio público en el que se informe sobre cuestiones de farmacovigilancia.

3. Para los principios activos presentes en medicamentos autorizados en más de un Estado miembro, la Agencia se encargará de la coordinación entre las autoridades nacionales competentes de los anuncios de seguridad y proporcionará el calendario para publicar la información.

Bajo la coordinación de la Agencia, los Estados miembros realizarán todos los esfuerzos razonables para acordar un mensaje común sobre la seguridad del medicamento de que se trate y el calendario para su difusión. Previa solicitud de la Agencia, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia prestará su asesoramiento sobre dichos anuncios de seguridad.

4. Cuando la Agencia o las autoridades nacionales competentes hagan pública la información contemplada en los apartados 2 y 3, deberán suprimir todos los datos confidenciales de tipo personal o comercial, salvo cuando su divulgación sea necesaria para la protección de la salud pública.

## CAPÍTULO 3

### Registro, notificación y evaluación de los datos de farmacovigilancia

#### Sección 1

### Registro y notificación de sospechas de reacciones adversas

#### Artículo 107

1. Los titulares de una autorización de comercialización registrarán todas las sospechas de reacciones adversas, en la Unión o en terceros países, puestas en su conocimiento, tanto si se las notificaron de forma espontánea pacientes o profesionales sanitarios como si se produjeron durante un estudio posautorización.

Los titulares de una autorización de comercialización garantizarán que pueda accederse a tales notificaciones en un punto único para toda la Unión.

No obstante lo dispuesto en el párrafo primero, las sospechas de reacciones adversas producidas durante un ensayo clínico deberán registrarse y notificarse con arreglo a la Directiva 2001/20/CE.

2. Los titulares de una autorización de comercialización no se negarán a tomar en consideración las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas por medios electrónicos o cualquier otro medio adecuado por parte de pacientes o profesionales sanitarios.

3. Los titulares de una autorización de comercialización presentarán por medios electrónicos a la base de datos y a la red de tratamiento de datos contempladas en el artículo 24 del Reglamento (CE) n° 726/2004 (en lo sucesivo denominada “la base de datos Eudravigilance”) información sobre todas las sospechas de reacciones adversas graves producidas en la Unión y en terceros países, en los quince días siguientes al día en el que hayan tenido conocimiento del caso.

Los titulares de una autorización de comercialización presentarán por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance información sobre todas las sospechas de reacciones adversas no graves producidas en la Unión en los noventa días siguientes al día en el que hayan tenido conocimiento del caso.

Para los medicamentos con los principios activos incluidos en la lista de publicaciones supervisada por la Agencia con arreglo al artículo 27 del Reglamento (CE) n° 726/2004, los titulares de una autorización de comercialización no estarán obligados a notificar a la base de datos Eudravigilance las sospechas de reacciones adversas registradas en la bibliografía médica incluida en la lista, pero deberán supervisar el resto de la bibliografía médica y notificar las sospechas de reacciones adversas.

4. Los titulares de una autorización de comercialización establecerán procedimientos para obtener información exacta y verificable que permita la evaluación científica de las notificaciones de sospechas de reacción adversa. Asimismo recabarán información de seguimiento sobre estas notificaciones y comunicarán las actualizaciones a la base de datos Eudravigilance.

5. Los titulares de una autorización de comercialización colaborarán con la Agencia y los Estados miembros en la detección de casos duplicados de sospechas de reacción adversa.

#### Artículo 107 bis

1. Cada Estado miembro registrará todas las sospechas de reacciones adversas producidas en su territorio que hayan sido puestas en su conocimiento por profesionales sanitarios y pacientes. Los Estados miembros implicarán a los pacientes y a los profesionales sanitarios, según proceda, en el seguimiento de cualquier notificación que reciban a fin de cumplir lo dispuesto en el artículo 102, letras c) y e).

Los Estados miembros garantizarán que las notificaciones de estas reacciones puedan presentarse a través de los portales web nacionales sobre medicamentos, o por cualquier otro medio pertinente.

2. En el caso de notificaciones presentadas por el titular de una autorización de comercialización, los Estados miembros en cuyo territorio se haya producido la sospecha de reacción adversa podrán implicar a dicho titular de una autorización de comercialización en el seguimiento de las notificaciones.

3. Los Estados miembros colaborarán con la Agencia y con los titulares de autorizaciones de comercialización en la detección de casos duplicados de notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

4. En los 15 días siguientes a la recepción de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves mencionadas en el apartado 1, los Estados miembros las transmitirán por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance.

En los 90 días siguientes a la recepción de las notificaciones contempladas en el apartado 1, los Estados miembros transmitirán las sospechas de reacciones adversas no graves por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance.

Los titulares de autorizaciones de comercialización tendrán acceso a dichas notificaciones a través de la base de datos Eudravigilance.

5. Los Estados miembros garantizarán que las notificaciones de sospechas de reacciones adversas como consecuencia de un error asociado al uso de un medicamento puestas en su conocimiento se pongan a disposición de la base de datos Eudravigilance y de cualquier autoridad, organismo, organización o institución responsable de la seguridad de los pacientes en dicho Estado miembro. Garantizarán asimismo que se informe a las autoridades responsables de los medicamentos en dicho Estado miembro de cualquier sospecha de reacción adversa puesta en su conocimiento por cualquier otra autoridad de dicho Estado miembro. Dichas notificaciones se identificarán adecuadamente en los formularios contemplados en el artículo 25 del Reglamento (CE) n° 726/2004.

6. A menos que esté justificado por motivos derivados de actividades de farmacovigilancia, los Estados miembros no impondrán ninguna obligación adicional para la notificación de las sospechas de reacciones adversas a los titulares de autorizaciones de comercialización.

#### Sección 2

#### Informes periódicos actualizados en materia de seguridad

##### Artículo 107 ter

1. Los titulares de una autorización de comercialización presentarán a la Agencia informes periódicos actualizados en materia de seguridad que incluyan:

- resúmenes de los datos pertinentes sobre los beneficios y los riesgos del medicamento, incluidos los resultados de todos los estudios con una valoración de su posible impacto sobre la autorización de comercialización;
- una evaluación científica de la relación beneficio-riesgo del medicamento;
- todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento y cualquier dato sobre el volumen de prescripciones en poder del titular de la autorización de comercialización, incluida una estimación del número de personas expuestas al medicamento.

La evaluación contemplada en la letra b) deberá basarse en todos los datos disponibles, incluidos los datos de ensayos clínicos realizados en indicaciones y poblaciones no autorizadas.

Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deberán presentarse por medios electrónicos.

2. La Agencia pondrá los informes contemplados en el apartado 1 a disposición de las autoridades nacionales competentes, de los miembros del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, del Comité de medicamentos de uso humano y del Grupo de Coordinación a través del archivo a que se refiere el artículo 25 *bis* del Reglamento (CE) n° 726/2004.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, los titulares de una autorización de comercialización de medicamentos contemplados en el artículo 10, apartado 1, o el artículo 10 *bis* y los titulares de registros de medicamentos contemplados en los artículos 14 o 16 *bis* presentarán informes periódicos actualizados en materia de seguridad para tales medicamentos en los casos siguientes:

- a) cuando dicha obligación se haya impuesto como condición de la autorización de comercialización con arreglo a los artículos 21 *bis* o 22, o
- b) cuando lo solicite una autoridad competente por plantearse cuestiones relativas a los datos de farmacovigilancia o por la falta de informes periódicos actualizados en materia de seguridad sobre un principio activo después de haberse concedido la autorización de comercialización. Los informes de evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad solicitados se transmitirán al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, que considerará si es necesario un único informe de evaluación para todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contengan el mismo principio activo e informará en consecuencia al Grupo de Coordinación o al Comité de medicamentos de uso humano, a fin de aplicar los procedimientos establecidos en el artículo 107 *quater*, apartado 4, y en el artículo 107 *sexies*.

#### Artículo 107 *quater*

1. La frecuencia de la presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad estará especificada en la autorización de comercialización.

Las fechas de presentación de acuerdo con la frecuencia especificada se calcularán a partir de la fecha de la autorización.

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización concedidas antes del 21 de julio de 2012, para las que la

frecuencia y las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad no se hayan impuesto como condición para la autorización de comercialización, deberán presentar los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al párrafo segundo del presente apartado hasta que en la autorización de comercialización se imponga otra frecuencia u otras fechas de presentación de dichos informes, o se determine con arreglo a los apartados 4, 5 o 6.

Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deberán presentarse inmediatamente a las autoridades competentes previa solicitud o de acuerdo con lo siguiente:

- a) si un medicamento aún no se ha comercializado, como mínimo cada seis meses después de su autorización y hasta su comercialización;
- b) si un medicamento ya se ha comercializado, como mínimo cada seis meses durante los dos primeros años posteriores a la comercialización inicial, anualmente durante los dos años siguientes y cada tres años en lo sucesivo.

3. El apartado 2 se aplicará asimismo a los medicamentos autorizados en un solo Estado miembro y a los que no se aplique el apartado 4.

4. En el caso de medicamentos objeto de diferentes autorizaciones de comercialización que contengan el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos, la frecuencia y las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad derivados de la aplicación de los apartados 1 y 2 podrán modificarse y armonizarse para permitir la realización de una única evaluación en el marco de un procedimiento de reparto del trabajo del informe periódico actualizado en materia de seguridad y para fijar una fecha de referencia de la Unión a partir de la cual se calculen las fechas de presentación.

La frecuencia armonizada para la presentación de los informes y la fecha de referencia de la Unión mencionadas podrá determinarlas, previa consulta al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia:

- a) el Comité de medicamentos de uso humano, si al menos una de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contengan el principio activo afectado se concedió con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el título II, capítulo 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004;
- b) el Grupo de Coordinación, en los casos no contemplados en la letra a).

La Agencia hará pública la frecuencia armonizada de presentación de los informes determinada de acuerdo con los párrafos primero y segundo. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán una solicitud para modificar en consecuencia la autorización de comercialización.

5. A los efectos del apartado 4, la fecha de referencia de la Unión para los medicamentos que contengan el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos será una de las siguientes:

- a) la fecha de la primera autorización de comercialización en la Unión de un medicamento que contenga dicho principio activo o dicha combinación de principios activos;
- b) en el caso de que la fecha contemplada en la letra a) no pueda determinarse, la primera de las fechas conocidas de autorización de comercialización del medicamento que contenga dicho principio activo o dicha combinación de principios activos.

6. Los titulares de la autorización de comercialización podrán presentar solicitudes al Comité de medicamentos de uso humano o al Grupo de Coordinación, según proceda, para determinar las fechas de referencia de la Unión o modificar la frecuencia de la presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, por uno de los motivos siguientes:

- a) razones de salud pública;
- b) evitar una duplicación de la evaluación;
- c) lograr una armonización internacional.

Tales solicitudes deberán presentarse por escrito y estar debidamente motivadas. El Comité de medicamentos de uso humano o el Grupo de Coordinación, previa consulta al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, aprobarán o denegarán estas solicitudes. La Agencia hará públicos los cambios en la fecha o en la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán una solicitud para modificar en consecuencia la autorización de comercialización.

7. A través del portal web europeo sobre medicamentos, la Agencia hará pública una lista de fechas de referencia de la Unión y la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.

Cualquier modificación de las fechas y la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad indicadas en la autorización de comercialización que sean consecuencia de la aplicación de

los apartados 4, 5 y 6 entrará en vigor seis meses después de la fecha de la publicación.

#### Artículo 107 quinquies

Las autoridades nacionales competentes evaluarán los informes periódicos actualizados en materia de seguridad para determinar si existen riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o si hay modificaciones de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

#### Artículo 107 sexies

1. Se llevará a cabo una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad de los medicamentos autorizados en más de un Estado miembro y, en los casos contemplados en el artículo 107 *quater*, apartados 4 a 6, de todos los medicamentos que contengan el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos, para los que se haya fijado una fecha de referencia de la Unión y la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.

La evaluación única será realizada por:

- a) un Estado miembro nombrado por el Grupo de Coordinación, si ninguna de las autorizaciones de comercialización en cuestión se ha concedido con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el título II, capítulo 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004, o
- b) un ponente nombrado por el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, si al menos una de las autorizaciones de comercialización en cuestión se ha concedido con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el título II, capítulo 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Para elegir al Estado miembro con arreglo al párrafo segundo, letra a), el Grupo de Coordinación deberá tener en cuenta si algún Estado miembro está actuando como Estado miembro de referencia en virtud del artículo 28, apartado 1.

2. El Estado miembro o el ponente, según proceda, elaborarán un informe de evaluación en el plazo de sesenta días a partir la recepción del informe periódico actualizado en materia de seguridad y lo enviará a la Agencia y a los Estados miembros de que se trate. La Agencia enviará el informe al titular de la autorización de comercialización.

Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización dispondrán de un plazo de 30 días para presentar sus observaciones a la Agencia, y al ponente o al Estado miembro.



3. Tras la recepción de las observaciones a que se refiere el apartado 2 el ponente o el Estado miembro actualizarán, en el plazo de 15 días, el informe de evaluación teniendo en cuenta las observaciones presentadas y lo remitirán al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia. Este, en su siguiente reunión, adoptará el informe de evaluación, con o sin nuevos cambios, y emitirá una recomendación. La recomendación mencionará las posiciones discrepantes y los motivos que las sustenten. La Agencia incluirá en el archivo establecido de conformidad con el artículo 25 bis del Reglamento (CE) n° 726/2004 el informe de evaluación y la recomendación adoptados y remitirá ambos al titular de la autorización de comercialización.

#### Artículo 107 septies

Tras la evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, las autoridades nacionales competentes considerarán si es necesario tomar cualquier medida relativa a la autorización de comercialización del medicamento.

Mantendrán, modificarán, suspenderán o revocarán, si procede, las autorizaciones de comercialización.

#### Artículo 107 octies

1. En caso de que la evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad recomiende tomar medidas respecto de más de una autorización de comercialización, efectuada con arreglo al artículo 107 sexies, apartado 1, que no incluya ninguna autorización de comercialización concedida con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el título II, capítulo 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004, el Grupo de Coordinación, en un plazo de 30 días a partir de la recepción del informe del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, estudiará el informe y acordará una posición sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución de la posición acordada.

2. Si, en el Grupo de Coordinación, los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, el presidente registrará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para mantener, modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades nacionales competentes, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen de las características del producto y un prospecto actualizados.

Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en los artículos 33 y 34.

Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación o la posición de la mayoría de Estados miembros difiere de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, el Grupo de Coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

3. En caso de una única evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad que recomiende medidas en relación con más de una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 107 sexies, apartado 1, que incluya como mínimo una autorización de comercialización concedida de acuerdo con el procedimiento centralizado establecido en el título II, capítulo 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004, el Comité de medicamentos de uso humano, en un plazo de 30 días a partir de la recepción del informe del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, estudiará el informe y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución del dictamen.

Si dicho dictamen del Comité de medicamentos de uso humano difiere de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, el Comité de medicamentos de uso humano adjuntará a su dictamen, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

4. Sobre la base del dictamen del Comité de medicamentos de uso humano contemplado en el apartado 3, la Comisión:

- a) adoptará una decisión dirigida a los Estados miembros sobre las medidas que deben tomarse en relación con las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros y afectadas por el procedimiento establecido en la presente sección, y
- b) si el dictamen indica que es necesaria una medida reguladora respecto de la autorización de comercialización, adoptará una decisión que modifique, suspenda o revoque las autorizaciones de comercialización concedidas de acuerdo con el procedimiento centralizado establecido el Reglamento (CE) n° 726/2004 y afectadas por el procedimiento establecido en la presente sección.

Los artículos 33 y 34 de la presente Directiva se aplicarán a la adopción de la decisión contemplada en el párrafo primero, letra a), del presente apartado y a su ejecución por los Estados miembros.

El artículo 10 del Reglamento (CE) nº 726/2004 se aplicará a la decisión contemplada en el párrafo primero, letra b), del presente apartado. Cuando la Comisión adopte tal decisión, también podrá adoptar una decisión dirigida a los Estados miembros de acuerdo con artículo 127 *bis* de la presente Directiva.

### Sección 3

#### Detección de señales

##### Artículo 107 nonies

1. En lo que respecta a los medicamentos autorizados de conformidad con la presente Directiva, las autoridades nacionales competentes, en colaboración con la Agencia, adoptarán las medidas siguientes:

- a) seguimiento de los resultados de las medidas de minimización de riesgos de los planes de gestión de riesgos y de las condiciones contempladas en los artículos 21 *bis*, 22 o 22 *bis*;
- b) evaluación de las actualizaciones del sistema de gestión de riesgos;
- c) seguimiento de los datos de la base de datos Eudravigilance para determinar si existen riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes y si estos riesgos influyen en la relación beneficio-riesgo.

2. El Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia llevará a cabo el análisis y la priorización iniciales de las señales sobre riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o las modificaciones de la relación beneficio-riesgo. Si considera que puede ser necesaria una medida de seguimiento, la evaluación de dichas señales y el acuerdo sobre toda medida posterior en relación con la autorización de comercialización se llevarán a cabo con arreglo a un calendario proporcionado al alcance y la gravedad del asunto.

3. La Agencia y las autoridades nacionales competentes y el titular de la autorización de comercialización se informarán mutuamente en caso de detección de riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o de modificaciones en la relación beneficio-riesgo.

Los Estados miembros garantizarán que los titulares de la autorización de comercialización informen a la Agencia y a las autoridades nacionales competentes en caso de detección de riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o de modificaciones en la relación beneficio-riesgo.

### Sección 4

#### Procedimiento de urgencia de la Unión

##### Artículo 107 decies

1. Un Estado miembro o la Comisión, según proceda, iniciará el procedimiento establecido en la presente sección

informando a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión cuando considere necesaria una actuación urgente como consecuencia de la evaluación de los datos derivados de las actividades de farmacovigilancia, en cualquiera de los casos siguientes:

- a) si considera suspender o revocar una autorización de comercialización;
- b) si considera prohibir el suministro de un medicamento;
- c) si considera denegar la renovación de una autorización de comercialización;
- d) si el titular de una autorización de comercialización le ha informado de que, sobre la base de problemas de seguridad, ha interrumpido la comercialización de un medicamento o ha tomado medidas para la retirada de una autorización de comercialización, o prevé hacerlo;
- e) si considera necesarias una nueva contraindicación, una reducción de la dosis recomendada o una restricción de las indicaciones.

La Agencia verificará si el problema de seguridad afecta a medicamentos que no sean los cubiertos por la información o si es común a todos los medicamentos de la misma serie o categoría terapéutica.

En caso de que el medicamento afectado esté autorizado en más de un Estado miembro, la Agencia informará sin demora a quien haya iniciado el procedimiento sobre el resultado de la verificación, y se aplicarán los procedimientos establecidos en los artículos 107 *undecies* y 107 *duodecies*. En los demás casos, el Estado miembro de que se trate abordará el problema de seguridad. La Agencia o el Estado miembro, según proceda, facilitarán información sobre el inicio del procedimiento a los titulares de autorizaciones de comercialización.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo y en los artículos 107 *undecies* y 107 *duodecies*, un Estado miembro podrá, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, suspender la autorización de comercialización y prohibir la utilización en su territorio del medicamento de que se trate. A más tardar el día hábil siguiente, dicho Estado informará a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

3. En cualquier fase del procedimiento contemplado en los artículos 107 *undecies* y 107 *duodecies*, la Comisión podrá solicitar a los Estados miembros en los que el medicamento está autorizado que tomen medidas temporales de inmediato.

Si el ámbito del procedimiento determinado con arreglo al apartado 1 cubre medicamentos autorizados con arreglo al Reglamento (CE) n° 726/2004, la Comisión podrá, en cualquier fase del procedimiento contemplado en la presente sección, tomar de inmediato medidas temporales en relación con dichas autorizaciones de comercialización.

4. La información mencionada en el presente artículo podrá referirse a un medicamento aislado o a una serie de medicamentos o una categoría terapéutica.

Si la Agencia determina que el problema de seguridad afecta a más medicamentos que los cubiertos por la información o que es común a todos los medicamentos pertenecientes a la misma serie o categoría terapéutica, ampliará en consecuencia el ámbito del procedimiento.

Si el ámbito del procedimiento iniciado de acuerdo con el presente artículo cubre una serie de medicamentos o una categoría terapéutica, deberán incluirse en él los medicamentos autorizados con arreglo al Reglamento (CE) n° 726/2004 pertenecientes a la misma serie o categoría.

5. Al mismo tiempo que facilita la información mencionada en el apartado 1, el Estado miembro comunicará a la Agencia toda la información científica pertinente de que disponga y toda evaluación llevada a cabo por el Estado miembro.

#### Artículo 107 undecies

1. Tras recibir la información mencionada en el artículo 107 *decies*, apartado 1, la Agencia anunciará públicamente el inicio del procedimiento en el portal web europeo sobre medicamentos. Paralelamente, los Estados miembros podrán anunciar públicamente el inicio del procedimiento en sus portales web nacionales sobre medicamentos.

El anuncio especificará la cuestión presentada a la Agencia de acuerdo con el artículo 107 *decies* y los medicamentos y, en su caso, los principios activos de que se trate. Incluirá información sobre el derecho de los titulares de autorizaciones de comercialización, de los profesionales de la salud y del público a facilitar a la Agencia información pertinente para el procedimiento, y especificará la manera de presentar esta información.

2. El Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia estudiará las cuestiones que se presenten a la Agencia de conformidad con el artículo 107 *decies*. El ponente cooperará estrechamente con el ponente designado por el Comité de medicamentos de uso humano y con el Estado miembro de referencia para los medicamentos de que se trate.

A tal efecto, los titulares de autorizaciones de comercialización podrán presentar sus observaciones por escrito.

Si la urgencia del asunto lo permite, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia podrá celebrar audiencias públicas, si lo considera conveniente por motivos justificados, en particular en lo referente a la amplitud y gravedad del problema de seguridad. Las audiencias públicas se celebrarán de acuerdo con las modalidades establecidas por la Agencia y se anunciarán en el portal web europeo sobre medicamentos. El anuncio especificará las modalidades de participación.

En la audiencia pública, se tendrá debidamente en cuenta el efecto terapéutico del medicamento.

La Agencia, en consulta con las partes interesadas, elaborará normas de procedimiento para la organización y celebración de audiencias públicas, de conformidad con el artículo 78 del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Si el titular de una autorización de comercialización u otra persona que piense presentar una información dispone de datos confidenciales que sean pertinentes para el objeto del procedimiento, podrá solicitar que se presenten al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia en una audiencia no pública.

3. En los 60 días siguientes a la presentación de la información, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia hará una recomendación en la que expondrá los motivos en los que se basa, teniendo debidamente en cuenta el efecto terapéutico del medicamento. La recomendación mencionará las posiciones divergentes y las razones en que se basan. En caso de urgencia, a propuesta de su presidente, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia podrá decidir un plazo más corto. La recomendación incluirá una o varias de entre las siguientes conclusiones:

- a) no se requiere otra evaluación ni medida a escala de la Unión;
- b) el titular o titulares de la autorización de comercialización deberían proceder a una nueva evaluación de los datos con un seguimiento de los resultados de dicha evaluación;
- c) el titular o titulares de la autorización de comercialización deberían promover un estudio de seguridad posautorización junto con una evaluación de seguimiento de los resultados de dicho estudio;
- d) los Estados miembros o los titulares de una autorización de comercialización deberían aplicar medidas de minimización de riesgos;

e) la autorización de comercialización deberían suspenderse, revocarse o no renovarse;

f) la autorización de comercialización deberían modificarse.

A los efectos del párrafo primero, letra d), la recomendación deberá especificar las medidas de minimización de riesgos preconizadas y todas las condiciones o restricciones a las que deberían someterse la autorización de comercialización.

Si, en los casos contemplados en el párrafo primero, letra f), se recomienda modificar o añadir información en el resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto, la recomendación deberá proponer el texto de dichas modificaciones o adiciones y establecer si este texto debería figurar en el resumen de las características del producto, en el etiquetado o en el prospecto.

#### Artículo 107 duodecies

1. Si el ámbito del procedimiento establecido con arreglo al artículo 107 *decies*, apartado 4, no incluye ninguna autorización de comercialización concedida con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el título II, capítulo 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004, el Grupo de Coordinación, en un plazo de 30 días a partir de la recepción de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, considerará la recomendación y acordará una posición sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión, la revocación o la denegación de la renovación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, incluyendo un calendario para la ejecución de la posición acordada. Cuando sea necesario adoptar urgentemente la posición, y a propuesta de su Presidente, el Grupo de Coordinación podrá decidir un plazo más corto.

2. Si en el Grupo de Coordinación los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, el presidente registrará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para mantener, modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de que se acuerde una modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades nacionales competentes, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen de las características del medicamento y un prospecto actualizados.

Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en los artículos 33 y

34. Sin embargo, se aplicará el procedimiento contemplado en el artículo 121, apartado 2, no obstante lo dispuesto en el artículo 34, apartado 1.

Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación o la posición de la mayoría de ellos difiere de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, el Grupo de Coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

3. Si el ámbito del procedimiento establecido con arreglo al artículo 107 *decies*, apartado 4, incluye como mínimo una autorización de comercialización concedida con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el título II, capítulo 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004, el Comité de medicamentos de uso humano, en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, considerará la recomendación y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión, la revocación o el rechazo de la renovación de las autorizaciones de comercialización en cuestión. Cuando sea necesario adoptar urgentemente el dictamen, y a propuesta de su Presidente, el Comité de medicamentos de uso humano podrá decidir un plazo más corto.

Cuando el dictamen del Comité de medicamentos de uso humano difiera de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, el Comité de medicamentos de uso humano adjuntará a su dictamen, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

4. Sobre la base del dictamen del Comité de medicamentos de uso humano contemplado en el apartado 3, la Comisión:

- a) adoptará una decisión dirigida a los Estados miembros sobre las medidas que deben tomarse en relación con las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros y objeto del procedimiento establecido en la presente sección, y
- b) si el dictamen establece la necesidad de una medida reguladora, adoptará una decisión que modifique, suspenda, revoque o deniegue la renovación de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al Reglamento (CE) n° 726/2004 y objeto del procedimiento establecido en la presente sección.

Los artículos 33 y 34 de la presente Directiva se aplicarán a la adopción de la decisión contemplada en el párrafo primero, letra a), del presente apartado, y a su ejecución por los Estados miembros. Sin embargo, no obstante lo dispuesto en el artículo 34, apartado 1, de la presente Directiva, se aplicará, el procedimiento contemplado en el artículo 121, apartado 2.



El artículo 10 del Reglamento (CE) nº 726/2004 se aplicará a la decisión contemplada en el párrafo primero, letra b), del presente apartado. Sin embargo, no obstante lo dispuesto en el artículo 10, apartado 2, de dicho Reglamento se aplicará el procedimiento contemplado en el artículo 87, apartado 2. Cuando la Comisión adopte tal decisión, también podrá adoptar una decisión dirigida a los Estados miembros con arreglo al artículo 127 *bis* de la presente Directiva.

## Sección 5

### Publicación de las evaluaciones

#### Artículo 107 terdecies

La Agencia deberá hacer públicas las conclusiones definitivas, las recomendaciones, los dictámenes y las decisiones contempladas en los artículos 107 *ter* a 107 *duodecies* a través del portal web europeo sobre medicamentos.

## CAPÍTULO 4

### Supervisión de los estudios de seguridad posautorización

#### Artículo 107 quaterdecies

1. El presente capítulo se aplicará a los estudios de seguridad posautorización observacionales que inicie, gestione o financie el titular de la autorización de comercialización, de forma voluntaria o en virtud de obligaciones impuestas de acuerdo con los artículos 21 *bis* o 22 *bis*, y que impliquen recabar datos de seguridad de pacientes o profesionales sanitarios.

2. El presente capítulo no afectará a los requisitos nacionales y de la Unión destinados a asegurar el bienestar y los derechos de los participantes en los estudios de seguridad posautorización observacionales.

3. Los estudios no deberán llevarse a cabo si el mero hecho de efectuarlos va a fomentar la utilización de un medicamento.

4. La remuneración de los profesionales sanitarios que participen en los estudios de seguridad posautorización observacionales se limitará a una compensación por el tiempo invertido y los gastos ocasionados.

5. La autoridad nacional competente podrá exigir al titular de la autorización de comercialización que presente el protocolo y los informes de situación a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se realice el estudio.

6. El titular de la autorización de comercialización enviará el informe final a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se haya realizado el estudio en el plazo de doce meses a partir de la finalización de la recopilación de los datos.

7. Durante la realización de un estudio, el titular de la autorización de comercialización deberá hacer un seguimiento de los datos generados y valorar sus implicaciones para la relación beneficio-riesgo del medicamento afectado.

Cualquier nueva información que pueda influir sobre la evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento deberá comunicarse a las autoridades competentes del Estado miembro en el que el medicamento se haya autorizado con arreglo a lo dispuesto en el artículo 23.

La obligación establecida en el párrafo segundo no afectará a la información sobre los resultados de los estudios que el titular de la autorización de comercialización debe facilitar mediante los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al artículo 107 *ter*.

8. Los artículos 107 *quindicies* a 107 *octodecies* se aplicarán exclusivamente a los estudios mencionados en el apartado 1 que se realicen en virtud de una obligación impuesta de acuerdo con los artículos 21 *bis* o 22 *bis*.

#### Artículo 107 quindicies

1. Antes de llevar a cabo el estudio, se requerirá al titular de la autorización de comercialización que presente un proyecto de protocolo al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, excepto en el caso de los estudios que deban efectuarse en un solo Estado miembro que requiera la realización del estudio con arreglo al artículo 22 *bis*. Para estos estudios, el titular de la autorización de comercialización presentará un proyecto de protocolo a la autoridad nacional competente del Estado miembro en el que se realice el estudio.

2. En los 60 días siguientes a la presentación del proyecto de protocolo, la autoridad nacional competente o, en su caso, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, enviará:

- a) una carta de aprobación del proyecto de protocolo;
- b) una carta de contestación, que expondrá de manera pormenorizada los motivos de la contestación, en cualquiera de los casos siguientes:
  - i) si considera que la realización del estudio fomenta la utilización de un medicamento,
  - ii) si considera que la concepción del estudio no se ajusta a sus objetivos, o
- c) una carta en la que notifique al titular de la autorización de comercialización que el estudio es un ensayo clínico que entra en el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/20/CE.

3. El estudio solo podrá empezar cuando la autoridad nacional competente o, en su caso, del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia haya dado su aprobación por escrito.

Si se ha enviado la carta de aprobación contemplada en el apartado 2, letra a), el titular de la autorización de comercialización transmitirá el protocolo a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se haya de realizar el estudio y podrá posteriormente iniciar el estudio conforme al protocolo aprobado.

#### *Artículo 107 sexdecies*

Cuando el estudio ya haya empezado, cualquier modificación sustancial del protocolo se presentará, antes de su realización, a la autoridad nacional competente o, en su caso, al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia. La autoridad nacional competente o, en su caso, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia examinará las modificaciones y comunicará su aprobación o contestación al titular de la autorización de comercialización. Cuando proceda, el titular de la autorización de comercialización informará a los Estados miembros en los que se realice el estudio.

#### *Artículo 107 septdecies*

1. Una vez concluido el estudio se presentará un informe final del estudio a la autoridad nacional competente o al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia en los doce meses siguientes al final de la recopilación de información, salvo que la autoridad nacional competente o, en su caso, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia haya concedido una exención por escrito.

2. El titular de la autorización de comercialización valorará si los resultados del estudio tienen un impacto en la autorización de comercialización y, si procede, presentará a las autoridades nacionales competentes una solicitud para modificar la autorización de comercialización.

3. El titular de la autorización de comercialización presentará por medios electrónicos, además del informe final del estudio, un resumen de los resultados del estudio a la autoridad nacional competente o al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia.

#### *Artículo 107 octodecies*

1. A partir de los resultados del estudio y tras consultar al titular de la autorización de comercialización, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia podrá efectuar recomendaciones debidamente motivadas sobre la autorización de comercialización. Las recomendaciones mencionarán las posiciones divergentes y las razones en que se basan.

2. Si se efectúan recomendaciones de modificación, suspensión o revocación de la autorización de comercialización de un medicamento autorizado por los Estados miembros con arreglo a la presente Directiva, los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación acordarán una posición que tenga en cuenta la recomendación con-

templada en el apartado 1 e incluirán un calendario para la ejecución de la posición acordada.

Si en el Grupo de Coordinación los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, su presidente registrará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de acordarse una modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará, a las autoridades nacionales competentes, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen de las características del medicamento y un prospecto actualizados.

El acuerdo se publicará en el portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 26 del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en los artículos 33 y 34.

Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el Grupo de Coordinación o la posición de la mayoría de Estados miembros difiere de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, el Grupo de Coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

### **CAPÍTULO 5**

#### ***Ejecución, delegación y directrices***

##### *Artículo 108*

Con el fin de armonizar la realización de las actividades de farmacovigilancia establecidas en la presente Directiva, la Comisión adoptará medidas de ejecución en los ámbitos siguientes para los que el artículo 8, apartado 3, y los artículos 101, 104, 104 bis, 107, 107 bis, 107 ter, 107 nonies, 107 quindecies y 107 septdecies establecen actividades de farmacovigilancia:

- a) el contenido y la gestión del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia por el titular de la autorización de comercialización;
- b) los requisitos mínimos del sistema de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia por parte de las autoridades nacionales competentes y los titulares de autorizaciones de comercialización;

- c) la utilización de terminología, formatos y normas aceptados internacionalmente en la realización de actividades de farmacovigilancia;
- d) los requisitos mínimos para el seguimiento de los datos incluidos en la base de datos Eudravigilance a fin de determinar la existencia de riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes;
- e) el formato y el contenido de la transmisión electrónica de información sobre sospechas de reacciones adversas por parte de los Estados miembros y los titulares de una autorización de comercialización;
- f) el formato y el contenido de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad y de los planes de gestión de riesgos;
- g) el formato de los protocolos, resúmenes e informes finales de los estudios de seguridad posautorización.

Estas medidas tendrán en cuenta el trabajo de armonización internacional llevado a cabo en el ámbito de la farmacovigilancia y se revisarán cuando proceda para tener en cuenta el progreso técnico y científico. Dichas medidas se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación mencionado en el artículo 121, apartado 2.

#### Artículo 108 bis

Con el fin de facilitar la realización de las actividades de farmacovigilancia en la Unión, la Agencia, en cooperación con las autoridades competentes y otras partes interesadas, elaborará:

- a) directrices sobre buenas prácticas en materia de farmacovigilancia, tanto para las autoridades competentes como para los titulares de autorizaciones de comercialización;
- b) directrices científicas para los estudios de eficacia posautorización.

#### Artículo 108 ter

La Comisión hará público un informe sobre la realización de actividades de farmacovigilancia por parte de los Estados miembros a más tardar el 21 de julio de 2015, y posteriormente cada tres años tras esa fecha.»

21) El artículo 111 queda modificado como sigue:

- a) el apartado 1 queda modificado como sigue:
  - i) el párrafo primero se sustituye por el texto siguiente:

«La autoridad competente del Estado miembro en cuestión, en cooperación con la Agencia, se cercio-

rá de que se cumplen las prescripciones legales relativas a los medicamentos, mediante inspecciones, en su caso sin previo aviso, y, cuando proceda, solicitará a un laboratorio oficial de control de medicamentos o a un laboratorio designado al efecto que realice controles de muestras. La cooperación consistirá en compartir con la Agencia información tanto sobre inspecciones que han sido planificadas como las que han sido realizadas. Los Estados miembros y la Agencia cooperarán en la coordinación de las inspecciones en terceros países.»

- ii) en el párrafo segundo, la letra d) se sustituye por el texto siguiente:

«d) inspeccionar los locales, archivos, documentos y el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del titular de una autorización de comercialización o de cualquier empresa contratada por dicho titular para realizar las actividades descritas en el título IX.»

- b) el apartado 3 se sustituye por el texto siguiente:

«3. Al final de cada inspección contemplada en el apartado 1, la autoridad competente elaborará un informe sobre la manera en que la entidad inspeccionada cumple los principios y directrices de buenas prácticas de fabricación y distribución establecidas en los artículos 47 y 84, o sobre la manera en que el titular de la autorización de comercialización cumple lo dispuesto en el título IX.

La autoridad competente encargada de la inspección deberá comunicar el contenido de estos informes a la entidad inspeccionada.

Antes de adoptar el informe, la autoridad competente ofrecerá a la entidad inspeccionada afectada la oportunidad de presentar sus observaciones.»

- c) el apartado 7 se sustituye por el texto siguiente:

«7. Si la inspección contemplada en el apartado 1, letras a), b) y c), o la inspección de un distribuidor de medicamentos o principios activos, o de un fabricante de excipientes utilizados como materia prima llega a la conclusión de que la entidad inspeccionada no ha respetado los requisitos legales y/o los principios y directrices de buenas prácticas de fabricación o de distribución establecidos por el Derecho de la Unión, dicha información se consignará en la base de datos de la Unión establecida en el apartado 6.»

d) se añade el apartado siguiente:

«8. Si la inspección contemplada en el apartado 1, letra d), llega a la conclusión de que el titular de la autorización de comercialización no ha respetado el sistema de farmacovigilancia descrito en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia ni lo dispuesto en el título IX, la autoridad competente del Estado miembro en cuestión comunicará dichos incumplimientos al titular de la autorización de comercialización y le ofrecerá la oportunidad de presentar sus observaciones.

En tal caso, el Estado miembro afectado deberá informar a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión.

En su caso, el Estado miembro afectado tomará las medidas necesarias para garantizar que el titular de la autorización de comercialización esté sujeto a sanciones efectivas, proporcionadas y disuasorias.»

22) El artículo 116 se sustituye por el texto siguiente:

#### «Artículo 116

Las autoridades competentes suspenderán, revocarán o modificarán una autorización de comercialización cuando se considere que el medicamento es nocivo, que carece de eficacia terapéutica, que la relación beneficio-riesgo no es favorable o que no se ajusta a la composición cualitativa y cuantitativa declarada. La carencia de eficacia terapéutica se valorará cuando se llegue a la conclusión de que no se pueden obtener resultados terapéuticos del medicamento.

Una autorización de comercialización también podrá ser suspendida, revocada o modificada cuando los datos presentados con arreglo a los artículos 8, 10 u 11 sean incorrectos o no se hayan modificado con arreglo al artículo 23, cuando no se hayan cumplido las condiciones contempladas en los artículos 21 *bis*, 22 o 22 *bis* o cuando no se hayan llevado a cabo los controles contemplados en el artículo 112.»

23) El artículo 117 queda modificado como sigue:

a) el apartado 1 queda modificado como sigue:

i) la letra a) se sustituye por el texto siguiente:

«a) el medicamento es nocivo, o»,

ii) la letra c) se sustituye por el texto siguiente:

«c) la relación beneficio-riesgo no es favorable, o»;

b) se añade el apartado siguiente:

«3. En el caso de un medicamento cuyo suministro haya sido prohibido o que haya sido retirado del mercado conforme a los apartados 1 y 2, la autoridad competente podrá permitir en circunstancias excepcionales y durante un período transitorio que el medicamento se suministre a pacientes que ya reciban tratamiento con dicho medicamento.»

24) Se insertan los artículos siguientes después del artículo 121:

#### «Artículo 121 bis

1. Los poderes para adoptar los actos delegados a que se refiere el artículo 22 *ter* se otorgan a la Comisión por un período de cinco años a partir del 20 de enero de 2011. La Comisión elaborará un informe sobre los poderes delegados a más tardar seis meses antes de que finalice el período de cinco años. La delegación de poderes se prorrogará automáticamente por períodos de idéntica duración, excepto si el Parlamento Europeo o el Consejo la revocan con arreglo al artículo 121 *ter*.

2. En cuanto la Comisión adopte un acto delegado lo notificará simultáneamente al Parlamento Europeo y al Consejo.

3. Los poderes para adoptar actos delegados otorgados a la Comisión estarán sujetos a las condiciones establecidas en los artículos 121 *ter* y 121 *quater*.

#### Artículo 121 ter

1. La delegación de poderes a que se refiere el artículo 22 *ter* podrá ser revocada en cualquier momento por el Parlamento Europeo o por el Consejo.

2. La institución que haya iniciado el procedimiento interno para decidir si va a revocar la delegación de poderes procurará informar a la otra institución y a la Comisión dentro de un plazo razonable antes de adoptar la decisión definitiva, indicando los poderes delegados que sean susceptibles de revocación y los posibles motivos de la misma.

3. La decisión de revocación pondrá término a la delegación de los poderes que en ella se especifiquen. Surtirá efecto inmediatamente o en una fecha posterior que se precisará en dicha decisión. No afectará a la validez de los actos delegados que ya estén en vigor. Se publicará en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

#### Artículo 121 quater

1. El Parlamento Europeo o el Consejo podrán formular objeciones a un acto delegado en un plazo de dos meses a partir de la fecha de la notificación.



Por iniciativa del Parlamento Europeo o del Consejo, dicho plazo se prorrogará dos meses.

2. Si, una vez expirado el plazo a que se hace referencia en el apartado 1, ni el Parlamento Europeo ni el Consejo han formulado objeciones al acto delegado, este se publicará en el *Diario Oficial de la Unión Europea* y entrará en vigor en la fecha prevista en él.

El acto delegado podrá publicarse en el *Diario Oficial de la Unión Europea* y entrar en vigor antes de que expire dicho plazo si tanto el Parlamento Europeo como el Consejo han informado a la Comisión de que no tienen la intención de formular objeciones al acto delegado.

3. Si el Parlamento Europeo o el Consejo formulan objeciones a un acto delegado en el plazo al que se hace referencia en el apartado 1, este no entrará en vigor. La institución que haya formulado objeciones deberá exponer sus motivos.»

25) En el artículo 122, el apartado 2 se sustituye por el texto siguiente:

«2. Previa solicitud motivada, los Estados miembros enviarán por medios electrónicos los informes contemplados en el artículo 111, apartado 3, a las autoridades competentes de otro Estado miembro o a la Agencia.»

26) En el artículo 123, el apartado 4 se sustituye por el texto siguiente:

«4. La Agencia publicará cada año una lista de los medicamentos a los que se les haya denegado, revocado o suspendido la autorización de comercialización, cuyo suministro se haya prohibido o que se hayan retirado del mercado.»

27) En el artículo 126 *bis*, los apartados 2 y 3 se sustituyen por el texto siguiente:

«2. Cuando un Estado miembro haga uso de esta posibilidad, adoptará las medidas necesarias para garantizar el cumplimiento de los requisitos de la presente Directiva, en particular los que se establecen en los títulos V, VI, VIII, IX y XI. Los Estados miembros podrán decidir que el artículo 63, apartados 1 y 2, no se apliquen a los medicamentos autorizados con arreglo al apartado 1.

3. Antes de conceder una autorización de comercialización, el Estado miembro:

- a) notificará al titular de la autorización de comercialización en el Estado miembro en que el medicamento esté autorizado la propuesta de concesión de una autorización de comercialización con arreglo al presente artículo para el medicamento de que se trate;
- b) podrá solicitar a la autoridad competente de dicho Estado una copia del informe de evaluación a que se refiere el artículo 21, apartado 4, y de la autorización

de comercialización vigente para el medicamento. En respuesta a esta solicitud, la autoridad competente de dicho Estado facilitará en el plazo de 30 días a partir de la recepción de la solicitud una copia del informe de evaluación y de la autorización de comercialización para dicho medicamento.»

28) El artículo 127 *bis* se sustituye por el texto siguiente:

#### «Artículo 127 *bis*

Cuando vaya a autorizarse un medicamento de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004 y el Comité de medicamentos de uso humano se refiera en su dictamen a las condiciones o restricciones recomendadas contempladas en su artículo 9, apartado 4, letras c), c *bis*), c *ter*) o c *quater*), la Comisión podrá adoptar una decisión dirigida a los Estados miembros, con arreglo a los artículos 33 y 34 de la presente Directiva, para aplicar tales condiciones o restricciones.»

#### Artículo 2

#### Disposiciones transitorias

1. En cuanto a la obligación por parte del titular de una autorización de comercialización de mantener y poner a disposición previa solicitud un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia de uno o varios medicamentos, establecida en el artículo 104, apartado 3, letra b), de la Directiva 2001/83/CE, en su versión modificada por la presente Directiva, los Estados miembros garantizarán que dicha obligación se aplique a las autorizaciones de comercialización concedidas antes del 21 de julio de 2011, y a partir de:

- a) la fecha de renovación de dichas autorizaciones de comercialización, o
- b) la conclusión de un período de tres años a partir del 21 de julio de 2011,

optándose por lo que primero acontezca.

2. Los Estados miembros garantizarán que el procedimiento establecido en los artículos 107 *quater* a 107 *octodecies* de la Directiva 2001/83/CE, en su versión modificada por la presente Directiva, solo se aplicará a los estudios que hayan comenzado después del 21 de julio de 2011.

3. Con respecto a la obligación por parte del titular de una autorización de comercialización de transmitir por medios electrónicos información sobre las sospechas de reacciones adversas a la base de datos Eudravigilance, establecida en el artículo 107, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, en su versión modificada por la presente Directiva, los Estados miembros garantizarán que dicha obligación se aplique a partir de los seis meses siguientes a la fecha en que se hayan establecido las funcionalidades de la base de datos y estas hayan sido anunciadas por la Agencia.

4. Hasta que la Agencia pueda asegurar las funcionalidades de la base de datos Eudravigilance en los términos del artículo 24 del Reglamento (CE) n° 726/2004, en su versión modificada por el Reglamento (UE) n° 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo <sup>(1)</sup>, los titulares de una autorización de comercialización notificarán, en el plazo de quince días a partir del día en que tengan conocimiento del caso, todas las sospechas de reacciones adversas graves que se produzcan en la Unión a la autoridad competente del Estado miembro en el que se produzca el caso, y notificarán todas las sospechas de reacciones adversas graves que se produzcan en el territorio de un tercer país a la Agencia y, si así se les solicita, a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que el medicamento esté autorizado.

5. Hasta que la Agencia pueda asegurar las funcionalidades de la base de datos Eudravigilance en los términos del artículo 24 del Reglamento (CE) n° 726/2004, en su versión modificada por el Reglamento (UE) n° 1235/2010, la autoridad competente de un Estado miembro podrá obligar a los titulares de la autorización de comercialización a que notifiquen todas las sospechas de reacciones adversas no graves que se produzcan en el territorio de dicho Estado miembro, dentro del plazo de los noventa días siguientes a la fecha en que el titular de la autorización de comercialización de que se trate haya tenido conocimiento de los hechos.

6. Durante este período, los Estados miembros garantizarán que las notificaciones mencionadas en el apartado 4 de hechos producidos en su territorio se transmitan rápidamente a la base de datos Eudravigilance, y, en todo caso, en el plazo de 15 días a partir de la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves.

7. Por lo que se refiere a la obligación por parte del titular de la autorización de comercialización de presentar informes periódicos actualizados en materia de seguridad a la Agencia, establecida en el artículo 107 *ter*, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, en su versión modificada por la presente Directiva, las autoridades nacionales competentes garantizarán que esta obligación se aplique a partir de los 12 meses siguientes a la fecha en que se hayan establecido las funcionalidades del archivo y estas hayan sido anunciadas por la Agencia.

Hasta que la Agencia pueda asegurar las funcionalidades acordadas para el archivo de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán dichos informes periódicos actualizados

en materia de seguridad a todos los Estados miembros en los que se haya autorizado el medicamento.

#### Artículo 3

##### Transposición

1. Los Estados miembros adoptarán y publicarán, las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en la presente Directiva a más tardar el 21 de julio de 2012. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones.

Aplicarán dichas disposiciones a partir del 21 de julio de 2012.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, estas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

2. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones básicas de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

#### Artículo 4

##### Entrada en vigor

La presente Directiva entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

#### Artículo 5

##### Destinatarios

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en Estrasburgo, el 15 de diciembre de 2010.

Por el Parlamento Europeo

El Presidente

J. BUZEK

Por el Consejo

El Presidente

O. CHASTEL

<sup>(1)</sup> Véase la página 1 del presente Diario Oficial.