

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2021/1281**af 2. august 2021****om regler for anvendelsen af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 for så vidt angår god lægemiddelovervågningspraksis og om format, indhold og sammenfatning af masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet for veterinærlægemidler****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF ⁽¹⁾, særlig artikel 77, stk. 6, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) God lægemiddelovervågningspraksis bør omfatte alle aktiviteter i hele livscyklusforvaltningen af veterinærlægemidler i forbindelse med sikkerhed, der er godkendt i overensstemmelse med artikel 5 i forordning (EU) 2019/6 eller registreret i overensstemmelse med artikel 86 i samme forordning. Manglende overholdelse af lægemiddelovervågningsforpligtelserne kan have potentielt alvorlige virkninger for folke- og dyresundheden og for miljøet.
- (2) Indehavere af markedsføringstilladelser bør respektere god lægemiddelovervågningspraksis ved at indføre et robust og effektivt lægemiddelovervåkningssystem understøttet af et kvalitetsstyringssystem, der omfatter alle lægemiddelovervågningsaktiviteter, herunder et risikostyringssystem, der omfatter alle de procedurer og processer, der er nødvendige for at optimere sikker anvendelse af deres veterinærlægemidler. Kvalitetsstyringssystemet bør ajourføres regelmæssigt og kontrolleres ved hjælp af audit med risikobaserede mellemrum og bør indeholde bestemmelser om identifikation af korrigerende og forebyggende foranstaltninger og om styring og dokumentation af tilsvarende ændringer af disse foranstaltninger.
- (3) For at lette håndhævelsen af lægemiddelovervågningsforpligtelserne bør indehaveren af markedsføringstilladelsen bevare det fulde ansvar for alle lægemiddelovervågningsforpligtelser, der outsources til tredjeparter.
- (4) Som en vigtig del af en markedsføringstilladelsesindehaverens kvalitetsstyringssystem bør alle oplysninger om lægemiddelovervågningsdata, herunder standardprocedurer, gemmes og opbevares i et dokumentstyringssystem. Dokumentstyringssystemet bør omfatte et registreringsstyringssystem til behandling af sikkerhedsdata.
- (5) Indberetning af utilsigtede hændelser er fortsat den primære informationskilde for sikkerhedsovervågning, efter at der er givet tilladelse til markedsføring, og giver de fleste data til evaluering af forholdet mellem fordele og risici ved et produkt. Indehavere af markedsføringstilladelser bør senest efter 30 dage registrere alle indberetninger af utilsigtede hændelser, der er indsamlet for alle deres veterinærlægemidler, i Unionens lægemiddelovervågningsdatabase med henblik på at muliggøre analyse af oplysninger, der modtages gennem hele produktets livscyklus.
- (6) Der bør anvendes standardterminologi inden for lægevidenskab til harmonisering af udvekslingen af lægemiddelovervågningsoplysninger for at forbedre konsekvensen i data vedrørende indberetning af utilsigtede hændelser.

⁽¹⁾ EUT L 4 af 7.1.2019, s. 43.

- (7) Beregningen af incidensen af utilsigtede hændelser bør gøre det muligt at sammenligne forskellige produkter, produktgrupper eller forskellige tidsperioder for det samme produkt.
- (8) Signalforvaltningsprocessen bør muliggøre løbende overvågning af forholdet mellem fordele og risici ved et veterinærlægemiddel. Det bør derfor være et centralt element i lægemiddelovervågningssystemet, der gør det muligt at træffe passende foranstaltninger i overensstemmelse med artikel 77, stk. 4, i forordning (EU) 2019/6.
- (9) Formidling af oplysninger om sikker og effektiv anvendelse af veterinærlægemidler bør understøtte en hensigtsmæssig anvendelse og bør tages i betragtning i hele risikostyringsprocessen.
- (10) Masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet bør indeholde alle relevante oplysninger og dokumenter vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter, herunder oplysninger om opgaver, der er outsourcet til tredjeparter. Sådanne oplysninger bør bidrage til, at indehaverne af markedsføringstilladelser kan planlægge og gennemføre audit på en hensigtsmæssig måde, og til at den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, kan føre tilsyn med lægemiddelovervågningsaktiviteterne. Oplysningerne bør desuden gøre det muligt for de nationale kompetente myndigheder at verificere, at alle aspekter af systemet overholder kravene.
- (11) Indehavere af markedsføringstilladelser bør sikre, at de og enhver tredjepart, der udfører lægemiddelovervågningsaktiviteter i forbindelse med deres veterinærlægemidler, foretager de nødvendige forberedelser for at lette de nationale kompetente myndigheders eller Det Europæiske Lægemiddelagenturs kontrol eller inspektion.
- (12) Nærværende forordning bør finde anvendelse fra den 28. januar 2022, jf. artikel 153, stk. 1, i forordning (EU) 2019/6.
- (13) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

KAPITEL 1

GENERELLE BESTEMMELSER OG LÆGEMIDDELOVERVÅGNINGSSYSTEMET

Artikel 1

Definitioner

I denne forordning forstås ved:

- a) »kvalitetsstyringssystem«: et formaliseret system med omfattende processer, procedurer og ansvarsfordeling med henblik på at opnå kvalitetspolitikker og -mål for løbende at koordinere og styre en organisations aktiviteter og forbedre dens virkningsfuldhed og effektivitet i denne henseende
- b) »resultatindikator«: en oplysning, der indsamles med jævne mellemrum for at overvåge et systems ydeevne
- c) »signal«: oplysninger, der stammer fra en eller flere kilder, herunder observationer og forsøg, som tyder på en potentielt ny årsagssammenhæng eller et nyt aspekt af en kendt årsagssammenhæng mellem en intervention og en utilsigtet hændelse eller en række utilsigtede hændelser med tilknytning til hinanden, som vurderes at kunne begrunde yderligere undersøgelse af en eventuel årsagssammenhæng.

Artikel 2

Lægemiddelovervågningssystem

1. Markedsføringstilladelsesindehaverens lægemiddelovervågningssystem, der er etableret og opretholdt i overensstemmelse med artikel 77, stk. 1, i forordning (EU) 2019/6, skal opfylde kravene i nærværende forordning.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at lægemiddelovervågningssystemet:
 - a) er fuldt funktionsdygtigt
 - b) er omfattet af et omfattende kvalitetsstyringssystem, jf. artikel 4-9
 - c) omfatter et risikostyringssystem, der omfatter alle de procedurer og processer, der er nødvendige for at optimere sikker anvendelse af og overvåge forholdet mellem fordele og risici ved deres veterinærlægemidler
 - d) klart fastlægger roller, ansvarsområder og krævede opgaver for alle parter, der er involveret i driften af systemet
 - e) sikrer korrekt kontrol med systemet og sikrer, at de nødvendige ændringer af systemet om nødvendigt kan foretages for at forbedre dets drift
 - f) er klart og utvetydigt dokumenteret i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser sikrer, at den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, jf. artikel 77, stk. 8, i forordning (EU) 2019/6, har tilstrækkelig kontrol med lægemiddelovervågningssystemet med henblik på at fremme, opretholde og forbedre overholdelsen af artikel 78 i nævnte forordning. De sikrer, at der er indført en passende procedure til at identificere og håndtere eventuelle interessekonflikter hos den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning.
4. Indehaverne af markedsføringstilladelser skal til udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter råde over et tilstrækkeligt antal kompetente medarbejdere med passende kvalifikationer og uddannelse, der arbejder for dem.
5. Alle personer, der er involveret i procedurerne og processerne i det lægemiddelovervågningssystem, der er etableret med henblik på udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter, skal sikre, at systemet fungerer korrekt, når de varetager deres rolle for indehaveren af markedsføringstilladelsen.
6. Indehavere af markedsføringstilladelser skal indføre og dokumentere backupprocedurer for at sikre forretningskontinuitet med hensyn til opfyldelse af lægemiddelovervågningsforpligtelserne.
7. Indehavere af markedsføringstilladelser bevarer det fulde ansvar for alle lægemiddelovervågningsforpligtelser, der outsources til tredjeparter som fastsat i forordning (EU) 2019/6 og i nærværende forordning.

Artikel 3

Sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning

1. Kvalifikationer og uddannelse for den sagkyndige person med ansvar for lægemiddelovervågning, jf. artikel 77, stk. 8, i forordning (EU) 2019/6, skal omfatte dokumenteret erfaring med lægemiddelovervågning.
2. Den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, skal have gennemført dyrlægeuddannelse i overensstemmelse med artikel 38 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2005/36/EF ⁽¹⁾. Hvis en sådan uddannelse ikke er afsluttet, træffer indehaverne af markedsføringstilladelser foranstaltninger til at sikre, at den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, løbende assisteres af en dyrlæge. Denne bistand skal være behørigt dokumenteret.

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2005/36/EF af 7. september 2005 om anerkendelse af erhvervsmæssige kvalifikationer (EUT L 255 af 30.9.2005, s. 22).

KAPITEL 2

KVALITETSSTYRINGSSYSTEM

Artikel 4

Kvalitetsstyringssystem vedrørende lægemiddelovervågning

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal etablere og gennemføre et passende og effektivt kvalitetsstyringssystem til udførelse af deres lægemiddelovervågningsaktiviteter.
2. Kvalitetsstyringssystemet beskrives i en særskilt masterfil for lægemiddelovervågningssystemet.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikre, at kvalitetsstyringssystemet omfatter detaljerede politikker, processer og procedurer for dokumentstyring, uddannelse, audit og ændringsstyring, der omfatter aktiviteterne, i overensstemmelse med artikel 5-9. Disse politikker, processer og procedurer skal omfatte en gennemgang af kvalitetsstyringssystemet med regelmæssige risikobaserede mellemrum på grundlag af forud fastsatte kriterier.
4. Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikre, at kvalitetsstyringssystemet omfatter detaljerede politikker, processer og procedurer for registreringsstyringssystemet og dataindsamling i overensstemmelse med artikel 10-15 for følgende lægemiddelovervågningsaktiviteter:
 - a) første registrering af enhver formodet utilsigtet hændelse
 - b) indsamling af yderligere data
 - c) samling af indberetninger af formodede utilsigtede hændelser og yderligere data
 - d) anden datahåndtering end den, der er nævnt i litra a)-c)
 - e) evaluering af data
 - f) overvågning af kvaliteten, integriteten og fuldstændigheden af alle oplysninger, der er registreret i lægemiddelovervågningssystemet, herunder oplysninger indberettet til EU-lægemiddelovervågningsdatabasen og forvaltning af dubletter
 - g) registrering af enhver utilsigtet hændelse i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen
 - h) arkivering af alle relevante dokumenter.
5. Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikre, at kvalitetsstyringssystemet omfatter detaljerede politikker, processer og procedurer for risikostyring, overvågning af forholdet mellem fordele og risici, signalforvaltning og kommunikation til alle relevante aktører i overensstemmelse med artikel 16-20.
6. Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikre, at kvalitetsstyringssystemet omfatter detaljerede politikker, processer og procedurer for vedligeholdelse af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet og dens tilgængelighed i overensstemmelse med artikel 24 og 25.
7. Indehavere af markedsføringstilladelser skal klart definere roller og ansvarsområder for de personer, der er involveret i lægemiddelovervågningsaktiviteter og i dokumentation i overensstemmelse med denne artikels stk. 3-6.
8. Indehavere af markedsføringstilladelser skal etablere et kvalitetsstyringssystem ved hjælp af følgende:
 - a) kvalitetsplanlægning: etablering af strukturer, integreret planlægning og konsistente processer
 - b) kvalitetsoverholdelse: udførelse af opgaver og ansvar i overensstemmelse med kvalitetskravene
 - c) kvalitetskontrol og -sikring: overvågning og evaluering af, hvor effektivt strukturerne og processerne er etableret, og hvor effektivt processerne gennemføres
 - d) kvalitetsforbedringer: korrigerende og forbedrende af strukturerne og processerne om nødvendigt.

*Artikel 5***Dokumentstyringssystem**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal etablere og vedligeholde et dokumentstyringssystem til opbevaring af alle dokumenter vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter. Disse dokumenter arkiveres og indekseres, så der er præcis og let adgang til dem i hele registreringsperioden.
2. Dokumenter er underlagt versionskontrol, i det omfang det er relevant.
3. Dokumenter og lægemiddelovervågningsdata vedrørende individuelle godkendte veterinærlægemidler opbevares, så længe lægemidlet er godkendt, og i mindst 5 år efter at markedsføringstilladelsen er udløbet.

*Artikel 6***Uddannelse**

1. Alt personale, der er involveret i udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, skal modtage grund- og videreuddannelse vedrørende deres rolle og ansvar i forbindelse med de aktiviteter, der er nævnt i artikel 4, stk. 3-6, herunder også aktiviteter vedrørende kliniske forsøg, klager over tekniske produkter, standarder, salg og markedsføring.
2. Indehavere af markedsføringstilladelser skal have etableret et uddannelsesstyringssystem til vedligeholdelse og udvikling af deres personales kompetencer. Oplysninger om uddannelsesplaner og optegnelser vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter og en henvisning til deres opbevaringssted bibeholdes i bilag IV, nr. iv), i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet.

*Artikel 7***Resultatindikatorer**

Indehavere af markedsføringstilladelser skal anvende relevante resultatindikatorer til løbende at overvåge udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter og resultatet af risikominimeringsforanstaltninger. De skal føre en liste over disse resultatindikatorer, herunder begrundelsen for, hvorfor de er blevet valgt, og en beskrivelse af, hvordan de skal anvendes, i bilag IV, nr. iii), i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet.

*Artikel 8***Audit**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal med regelmæssige risikobaserede mellemrum foretage audit af lægemiddelovervågningssystemet for at sikre, at det opfylder kravene i denne forordning, og for at fastslå dets effektivitet. Auditene planlægges, så de omfatter alle lægemiddelovervågningsaktiviteter i et bestemt tidsrum og verificerer, at de er i overensstemmelse med kvalitetsstyringssystemets politikker, processer og procedurer. De skal gennemføres af personer, der ikke er direkte inddraget i eller ansvarlige for de auditerede forhold eller processer.
2. Enhver tredjepart, der er indgået kontrakt med om helt eller delvis at udføre lægemiddelovervågningsaktiviteter på vegne af eller i samarbejde med indehavere af markedsføringstilladelser, skal acceptere at blive auditeret af eller på vegne af indehavere af markedsføringstilladelser.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal udarbejde en risikobaseret tidsplan for audit. Processen for risikobaseret planlægning skal beskrives, og begrundelsen for den risikobaserede tidsplan skal dokumenteres. En liste over planlagte og afsluttede audit, herunder udestående kritiske og vigtige resultater, dokumenteres i bilag IV, nr. ii), i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet.

*Artikel 9***Korrigerende og forebyggende foranstaltninger og ændringsstyring**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal have etableret en procedure for styring af korrigerende og forebyggende foranstaltninger for at afbøde afvigelser, der konstateres i forbindelse med audit, den daglige drift og resultater af inspektioner. Dertil relaterede korrigerende og forebyggende foranstaltninger skal være dokumenteret for de seneste 5 år.
2. Planer for korrigerende og forebyggende foranstaltninger, som den kompetente myndighed anmoder om, skal skriftligt dokumentere en effektiv proces, der systematisk håndterer og minimerer identificerede risici eller mangler. De skal omfatte kerneårsagsanalyse, behandle klare mulige korrigerende og forebyggende foranstaltninger, fastsætte tidsfrister for tiltag og kommunikation til relevante aktører.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal overvåge og vurdere effektiviteten af korrigerende og forebyggende foranstaltninger. Eventuelle ændringer i forbindelse med disse foranstaltninger skal evalueres.
4. Ændringsstyringen skal omfatte en kontrolleret ændringsproces, herunder overvågning og dokumentation af effektiviteten af de korrigerende eller forebyggende foranstaltninger og kommunikation til relevante aktører.

KAPITEL 3

REGISTRERINGSSTYRINGSSYSTEM, DATAINDSAMLING OG DATAOVERVÅGNING*Artikel 10***Registreringsstyringssystem**

1. Det dokumentstyringssystem, der er omhandlet i artikel 5, skal omfatte et registreringsstyringssystem til modtagelse, registrering, samling og vurdering af oplysninger om utilsigtede hændelser og til registrering af sikkerhedsoplysninger.
2. Beskrivelsen af registreringsstyringssystemet til registrering af utilsigtede hændelser og sikkerhedsoplysninger i afsnit D i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet skal indeholde følgende oplysninger:
 - a) den type registreringsstyringssystem, der anvendes til indberetninger af utilsigtede hændelser, herunder navnet på den anvendte database, hvis det er relevant
 - b) det sted, hvor registreringsstyringssystemet opbevares
 - c) beskrivelse af registreringsstyringssystemets funktionalitet
 - d) det operationelle ansvar for det personale, der er ansvarligt for registreringsstyringssystemet
 - e) sammenfatning af vurderingen af dets egnethed til formålet.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser kan anvende EU-lægemiddelovervågningsdatabasen som deres elektroniske registreringsstyringssystem til registrering af utilsigtede hændelser. I så fald skal det fremgå af afsnit D i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, at det anvendte registreringsstyringssystem er EU-lægemiddelovervågningsdatabasen.

*Artikel 11***Formodede utilsigtede hændelser**

Indehavere af markedsføringstilladelser skal indsamle og vedligeholde detaljerede fortegnelser over alle formodede utilsigtede hændelser fra alle kilder i eller uden for Unionen i overensstemmelse med artikel 77, stk. 1, i forordning (EU) 2019/6. Disse fortegnelser skal omfatte overvågningsundersøgelser efter markedsføring og litteratur vedrørende deres veterinærlægemidler og formodede utilsigtede hændelser vedrørende anvendelsen af deres veterinærlægemidler uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen.

*Artikel 12***Registrering af formodede utilsigtede hændelser**

1. Oplysninger om formodede utilsigtede hændelser skal registreres og forsynes med kode efter internationalt anerkendte standarder. Den seneste version af standarderne skal anvendes i overensstemmelse med de angivne gennemførelsesdatoer.
2. Registrering af utilsigtede hændelser skal mindst omfatte følgende:
 - a) en identificerbar indberetter eller kilde (herunder landekoden)
 - b) nærmere oplysninger om dyr, mennesker eller miljø, der kan identificeres
 - c) navne på veterinærlægemidler eller humanmedicinske lægemidler
 - d) nærmere oplysninger om de utilsigtede hændelser.
3. Hvis lægemidlets navn ikke indgår i den første indberetning fra den primære kilde, skal indehavere af markedsføringstilladelser gøre en rimelig indsats for at tilvejebringe navnet på eller i det mindste en del af handelsnavnet på det pågældende lægemiddel. Hvis hverken navnet eller handelsnavnene er kendt og ikke kan tilvejebringes, registreres de virksomme stoffers navn i registreringsstyringssystemet.
4. Indehavere af markedsføringstilladelser skal gøre en rimelig indsats for om nødvendigt at anmode om yderligere oplysninger for at gøre det muligt at undersøge formodede utilsigtede hændelser nærmere, herunder resultaterne af passende diagnostiske test, for at sikre, at de indberettede data om utilsigtede hændelser er fuldstændige.

*Artikel 13***Registrering af utilsigtede hændelser i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal registrere utilsigtede hændelser i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen.
2. Der anvendes et sprog, der er gængs inden for lægevidenskab, til at registrere ikkekodete oplysninger i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen, herunder sådanne oplysninger vedrørende utilsigtede hændelser, der er indtruffet uden for Unionen.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal regelmæssigt overvåge den videnskabelige litteratur for at identificere eventuelle utilsigtede hændelser vedrørende deres veterinærlægemidler. Metoden til overvågning af litteratur og den hyppighed, hvormed overvågningen gennemføres, skal være baseret på den risikobaserede tilgang. Den skal mindst omfatte følgende elementer: virksomt stof, lægemiddeltypen, stabilitet i antallet og hyppigheden af indberetninger, der observeres på markedet over tid, og lægemiddelovervågningsprofilens stabilitet.

*Artikel 14***Tilvejebringelse af yderligere data**

1. For at muliggøre en samlet analyse af indberetninger af uønskede hændelser fra tredjelande skal indehavere af markedsføringstilladelser registrere de tilsvarende navne og godkendelsesnumre for det samme lægemiddel eller, hvis det samme lægemiddel ikke er godkendt i Unionen, for et lignende lægemiddel, der er godkendt i Unionen, i EU-lægemiddel-databasen som defineret i retningslinje 24 ⁽¹⁾ fra den internationale konference om harmonisering af tekniske krav til registrering af lægemidler til dyr (VICH). Indehavere af markedsføringstilladelser skal ajourføre oplysningerne, når det er nødvendigt.
2. Det samlede antal dyr, der er berørt af en utilsigtet hændelse i et nærmere fastsat tidsrum, ganget med 100 og divideret med et skøn over antallet af behandlede dyr i det pågældende tidsrum, angiver incidensen af indberettede utilsigtede hændelser. For at beregne det skønnede antal behandlede dyr ud fra de salgsmængdeoplysninger, der kræves i henhold til artikel 58, stk. 12, i forordning (EU) 2019/6, skal indehavere af markedsføringstilladelser identificere og oplyse en faktor til EU-lægemiddeldatabasen for hvert af deres veterinærlægemidler efter land, målart og pakningsstørrelse. Ud fra lægemidlets posologi vil faktoren bestemme, hvor mange dyr der kan behandles med én pakning af en given

⁽¹⁾ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf.

pakningsstørrelse, uanset formuleringen. For at beregne incidensen for indberetninger af utilsigtede hændelser fra tredjelande ved hjælp af det skønnede antal behandlede dyr skal indehavere af markedsføringstilladelser fremlægge oplysninger om salgsmængden for hvert af deres veterinærlægemidler, sammenlagt for alle tredjelande efter målart og for den samme eller en sammenlignelig pakningsstørrelse.

3. Agenturet offentliggør retningslinjer for den matematiske formel til beregning af faktoren. Indehavere af markedsføringstilladelser skal registrere deres antagelser om fordelingen af salget pr. målart og behandlingsordninger pr. målart, som de anvender til beregning af faktoren i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet. Indehavere af markedsføringstilladelser skal ajourføre faktoren, når det er nødvendigt.

Artikel 15

Overvågningsundersøgelser efter markedsføring

1. Indehavere af markedsføringstilladelser kan på eget initiativ gennemføre overvågningsundersøgelser efter markedsføring, eller de kan gennemføres af indehavere af markedsføringstilladelser efter anmodning fra en kompetent myndighed eller agenturet i overensstemmelse med artikel 76, stk. 3 og 4, i forordning (EU) 2019/6.

2. Frivillige overvågningsundersøgelser efter markedsføring meddeles den ansvarlige kompetente myndighed eller agenturet umiddelbart efter, at de er påbegyndt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal senest et år efter afslutningen af dataindsamlingen forelægge undersøgelsesprotokollen og den endelige rapport for den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.

3. I forbindelse med en overvågningsundersøgelse efter markedsføring, der er anmodet om, forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen udkastet til undersøgelsesprotokol for den kompetente myndighed eller agenturet, der har anmodet om undersøgelsen, alt efter hvad der er relevant, til godkendelse senest to måneder før forsøgets gennemførelse.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal underrette den kompetente myndighed i det område, hvor overvågningsundersøgelsen efter markedsføring gennemføres, hvis den kompetente myndighed ikke har anmodet om undersøgelsen.

5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forelægge undersøgelsesprotokollen, sammenfatningen af den endelige undersøgelsesrapport og den endelige undersøgelsesrapport efter undersøgelsens afslutning for den kompetente myndighed eller agenturet, der har anmodet om overvågningsundersøgelsen efter markedsføring, alt efter hvad der er relevant, og for den kompetente myndighed i det område, hvor undersøgelsen blev gennemført.

6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge alle relevante dokumenter på et sprog, der er gængs inden for lægevidenskab, undtagen undersøgelser, der skal gennemføres vedrørende veterinærlægemidler, der kun er godkendt i én medlemsstat. For sådanne undersøgelser skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge en oversættelse af titlen, sammenfatningen af undersøgelsesprotokollen og en sammenfatning af den endelige rapport om undersøgelsen på et sprog, der er gængs inden for lægevidenskab.

7. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle oplysninger vedrørende undersøgelsen håndteres og opbevares på en sådan måde, at de kan indberettes, fortolkes og verificeres korrekt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det analytiske datasæt og de statistiske programmer, der anvendes til at generere dataene i den endelige rapport om undersøgelsen, lagres elektronisk og er tilgængelige for audit og inspektioner efter anmodning fra den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.

*Artikel 16***Risikostyringssystem**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet omfatter et risikostyringssystem med henblik på at træffe passende foranstaltninger til at minimere identificerede risici, når det er nødvendigt.
2. Risikostyringssystemet skal omfatte en proces til overvågning af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler og til udførelse af signalforvaltning. Det skal også omfatte et kommunikationssystem, jf. artikel 20.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikre løbende vurdering og dokumentere risikostyringsforanstaltningerne og resultatet af risikominimeringsforanstaltninger i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet.

*Artikel 17***Signalforvaltningsproces**

1. Signalforvaltningsprocessen skal som minimum bestå af lægemiddelovervågningsprocesser for signalpåvisning, signalprioritering, signalvalidering, signalvurdering og dokumentation af resultat.
2. Hvis indehavere af markedsføringstilladelser er ansvarlige for det samme eller et lignende veterinærlægemiddel som defineret i retningslinje 24 fra den internationale konference om harmonisering af tekniske krav til registrering af lægemidler til dyr (VICH) ⁽⁴⁾, der er godkendt i forskellige medlemsstater gennem forskellige godkendelsesprocedurer, kan signalforvaltningsprocessen udføres for det virksomme stof for alle de kombinerede lægemidler.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal udføre signalforvaltning ved hjælp af en risikobaseret tilgang og overvåge dataene med en hyppighed, der står i forhold til den identificerede risiko. Den risikobaserede tilgang skal tage hensyn til følgende elementer: lægemiddeltipe, hvor lang tid det har været markedsført, og lægemiddelovervågningsprofilens stabilitet, identificerede og potentielle risici samt behovet for yderligere oplysninger. Den risikobaserede tilgang anvendes til at bestemme signalforvaltningsprocessens metode, omfang og hyppighed, og begrundelsen skal dokumenteres.
4. Signalvurderingen skal udgøre en analyse og evaluering af den potentielle indvirkning af et signal på forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel og skal give mulighed for relativ sammenligning mellem forskellige lægemidler eller lægemiddelgrupper, herunder analyse vedrørende virksomt stof og stratificerede analyser.
5. Agenturet offentliggør retningslinjer for bedste praksis for signalforvaltning.
6. Resultatet af signalforvaltningsprocessen skal registreres, og begrundelsen skal holdes klar til inspektion.
7. Indehavere af markedsføringstilladelser skal foretage mindst én signalpåvisningsanalyse om året for hvert af deres virksomme stoffer eller lægemidler i Unionens lægemiddelovervågningsdatabase.
8. Indehavere af markedsføringstilladelser, der anvender EU-lægemiddelovervågningsdatabasen som deres registreringssystem for indberetninger af utilsigtede hændelser, skal udføre signalforvaltning i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen.
9. Hvis indehavere af markedsføringstilladelser ikke anvender EU-lægemiddelovervågningsdatabasen til signalforvaltning, skal de sikre, at deres registreringssystem for indberetninger af utilsigtede hændelser indeholder alle indberetninger af utilsigtede hændelser, som de er ansvarlige for. De skal navnlig sikre, at indberetninger om utilsigtede hændelser vedrørende deres veterinærlægemidler, der indberettes til EU-lægemiddelovervågningsdatabasen fra andre kilder, registreres i deres egen database.

⁽⁴⁾ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf.

*Artikel 18***Overvågning af forholdet mellem fordele og risici**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal løbende overvåge forholdet mellem fordele og risici for deres lægemidler i lyset af alle tilgængelige oplysninger fra dyrlæger, andre sundhedspersoner, offentligheden, rapporter om utilsigtede hændelser fra andre indehavere af markedsføringstilladelser eller kompetente myndigheder, der er registreret i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen, og videnskabelig litteratur.
2. Indehavere af markedsføringstilladelser skal løbende overvåge forholdet mellem fordele og risici og træffe de nødvendige risikominimeringsforanstaltninger for at optimere sikker anvendelse af deres veterinærlægemidler.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal tage hensyn til den potentielle indvirkning af hver enkelt utilsigtet hændelse på forholdet mellem fordele og risici for deres lægemidler, medmindre der ikke er nogen årsagssammenhæng mellem deres lægemidler og den utilsigtede hændelse.

*Artikel 19***Konklusion om forholdet mellem fordele og risici**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal hvert år registrere en konklusion om forholdet mellem fordele og risici for hvert af deres lægemidler i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen og bekræfte, at signalforvaltningsprocessen er blevet gennemført.
2. Resultatet af signalforvaltningsprocessen medtages i den i stk. 1 omhandlede konklusion, hvis der er identificeret et eller flere nye validerede signaler i forbindelse med lægefagligt vigtige udtryk i den veterinære ordbog for lægemiddelkontrolmyndigheder (VeDDRA), selv om der ikke skønnes at være behov for yderligere foranstaltninger. Konklusionen skal indeholde en redegørelse for, om forholdet mellem fordele og risici stadig betragtes som gunstigt, og om det anses for nødvendigt med eventuelle foranstaltninger til forbedring af forholdet mellem fordele og risici.
3. Hvis indehavere af markedsføringstilladelser identificerer en ny risiko eller en ændring af forholdet mellem fordele og risici for et af deres lægemidler, registreres en sammenfatning af analysen og en konklusion om forholdet mellem fordele og risici i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen. Dette skal ske i overensstemmelse med tidsfristerne i artikel 81, stk. 2, i forordning (EU) 2019/6 med en underretning af den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.

*Artikel 20***Kommunikation**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal have en overordnet kommunikationsplan, der identificerer de relevante aktører i Unionen, herunder dyrlæger, andre sundhedspersoner, kunder og den brede offentlighed. Hvad angår akutte sikkerhedsrelaterede betænkeligheder skal den skitsere den fremgangsmåde, der skal følges for rettidigt at kommunikere om de betænkeligheder, der opstår som følge af lægemiddelovervågningsdata eller andre relevante lægemiddelovervågningsoplysninger.
2. Kommunikationsplanen skal indeholde oplysninger om, hvordan indehavere af markedsføringstilladelser:
 - a) identificerer målgruppen
 - b) identificerer effektive midler til kommunikation med den tilsigtede målgruppe
 - c) identificerer kommunikationens specifikke mål
 - d) fastlægger en tidsplan for kommunikationen
 - e) sikrer, at oplysningerne er relevante og klare for den tilsigtede målgruppe
 - f) identificerer og koordinerer alle aktører, der er involveret i kommunikationen
 - g) på forhånd eller samtidig underretter den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, om enhver offentlig bekendtgørelse af oplysninger vedrørende lægemiddelovervågning, jf. artikel 77, stk. 11, i forordning (EF) 2019/6
 - h) måler kommunikationens effektivitet.

3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal anvende databehandlingsnetværket i EU-lægemiddelovervågningsdatabasen til kommunikation af varslinger vedrørende lægemiddelovervågningsdata.

KAPITEL 4

MASTERFIL FOR LÆGEMIDDELOVERVÅGNINGSSYSTEMET

Artikel 21

Generelle krav til masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet

1. De oplysninger, der kræves i masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet, jf. artikel 77, stk. 2, i forordning (EU) 2019/6, skal være nøjagtige og afspejle det gældende lægemiddelovervåkningssystem.
2. De kontraktlige aftaler mellem indehavere af markedsføringstilladelser og tredjeparter vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter skal være klart dokumenterede, detaljerede og ajourførte.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser kan, hvis det er relevant, anvende særskilte lægemiddelovervåkningssystemer for forskellige kategorier af veterinærlægemidler. Hvert enkelt system beskrives i en særskilt masterfil for lægemiddelovervåkningssystemet.

Artikel 22

Indhold af og struktur for masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet

1. Masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet skal bestå af en hoveddel, der beskriver lægemiddelovervåkningssystemet, sammen med bilag med nærmere oplysninger.
2. Hoveddelen af masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet skal indeholde følgende afsnit:
 - a) Afsnit A med generelle oplysninger om masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet:
 - i) referencenummer for masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet
 - ii) opbevaringsstedet for masterfilen for lægemiddelovervåkningssystemet med henblik på lægemiddelovervågningsinspektioner, jf. artikel 126, stk. 4, i forordning (EU) 2019/6.
 - b) Afsnit B med oplysninger om den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervåkning, assisterende dyrlæge og tilknyttede backupprocedurer:
 - i) oplysninger om den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervåkning, herunder navn, kontaktoplysninger og en underskrevet erklæring fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og den sagkyndige person, der bekræfter, at den pågældende sagkyndige person har de nødvendige midler til at varetage de opgaver og det ansvar, der kræves i henhold til forordning (EU) 2019/6
 - ii) dokumentation om markedsføringstilladelsesindehaverens ordninger vedrørende den assisterende dyrlæge, jf. artikel 3, stk. 2, hvis det er relevant, herunder kontaktoplysninger
 - iii) en beskrivelse af de backupordninger, jf. artikel 2, stk. 6, der gælder, hvis den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervåkning, eller den dyrlæge, som assisterer den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervåkning, ikke er til stede.
 - c) Afsnit C med oplysninger om indehaveren af markedsføringstilladelsen:
 - i) en detaljeret beskrivelse af markedsføringstilladelsesindehaverens organisationsstruktur, herunder et moderselskab eller en koncern af associerede virksomheder
 - ii) hvilken stilling den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervåkning, har i organisationen.

- d) Afsnit D med en beskrivelse af det dokumentstyringssystem, der er omhandlet i artikel 5, herunder det registreringsstyringssystem til registrering af utilsigtede hændelser, der er omhandlet i artikel 10.
 - e) Afsnit E med en beskrivelse af kvalitetsstyringssystemet for lægemiddelovervågningsaktiviteter, herunder alle følgende:
 - i) en beskrivelse af de processer, der anvendes til lægemiddelovervågningsaktiviteter, jf. artikel 4, stk. 3, 4, 5 og 6
 - ii) en beskrivelse af det eksisterende uddannelsesstyringssystem, jf. artikel 6, stk. 2
 - iii) en beskrivelse af det system, der anvendes til dokumentation og arkivering af oplysninger, jf. artikel 5, stk. 2
 - iv) en beskrivelse af systemet for overvågning af lægemiddelovervågningssystemets resultater, jf. artikel 7
 - v) en beskrivelse af ansvaret for kvalitetssikringsaudit af lægemiddelovervågningssystemet, jf. artikel 8, herunder, hvor det er relevant, audit af underkontrahenter
 - vi) en liste over audit i forbindelse med udestående kritiske eller vigtige resultater
 - vii) en beskrivelse af den etablerede styring af planen for korrigerende og forebyggende foranstaltninger og ændringsstyring, jf. artikel 9.
 - f) Afsnit F med en beskrivelse af de kontraktlige aftaler mellem indehavere af markedsføringstilladelser og tredjeparter vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter, hvor det er relevant.
3. Masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet skal indeholde følgende bilag:
- a) Bilag I: en logbog med registrering af alle ændringer af hoveddelen af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet
 - b) Bilag II: supplerende oplysninger om den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, assisterende dyrlæge og tilknyttede backupordninger:
 - i) curriculum vitae, herunder oplysninger om kvalifikationer og uddannelse for den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, jf. artikel 3, stk. 1, og, hvis det er relevant, den assisterende dyrlæge, jf. artikel 3, stk. 2
 - ii) en beskrivelse af opgaverne og ansvarsområderne for den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning
 - iii) bevis for registrering i lægemiddelovervågningsdatabasen
 - iv) en liste over de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, har delegeret til tredjeparter
 - c) Bilag III: supplerende oplysninger om indehaveren af markedsføringstilladelsen:
 - i) en liste over alle veterinærlægemidler, der er omfattet af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, herunder det internationale fællesnavn (INN) for de virksomme stoffer, hvis det er relevant, de medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt eller registreret, typen af godkendelsesprocedure og godkendelsesnumrene i hver medlemsstat, hvor lægemidlet er godkendt
 - ii) en liste over referencenumre på andre masterfiler for lægemiddelovervågningssystemet, som indehaves af samme markedsføringstilladelsesindehaver, hvis det er relevant
 - iii) en liste over lokale eller regionale repræsentanter, der kan modtage indberetninger om formodede utilsigtede hændelser, herunder deres kontaktoplysninger, ansvarsområder og geografiske områder, hvor det er relevant
 - iv) en liste over de steder, hvor lægemiddelovervågningsaktiviteterne, jf. artikel 4, stk. 3, 4, 5 og 6, udføres
 - d) Bilag IV: yderligere oplysninger om kvalitetsstyringssystemet:
 - i) en liste over dokumenter, politikker, procedurer og processer, der anvendes til lægemiddelovervågningsaktiviteterne, jf. artikel 4, stk. 3, 4, 5 og 6

- ii) en liste over alle planlagte og afsluttede audit, herunder udestående kritiske og vigtige resultater
 - iii) en liste over resultatindikatorer, og hvordan de anvendes, jf. artikel 7, alt efter hvad der er relevant
 - iv) oplysningerne om uddannelsesplaner og optegnelser, jf. artikel 6, stk. 2
 - v) metoden til beregning af faktoren, jf. artikel 14, stk. 2
 - vi) en liste over risikostyringsforanstaltninger og resultatet af risikominimeringsforanstaltninger
- e) Bilag V: yderligere oplysninger om kontraktlige aftaler mellem indehavere af markedsføringstilladelser og tredjeparter vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter:
- i) en liste over de aktiviteter eller tjenesteydelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har outsourcet til tredjeparter for at opfylde lægemiddelovervågningsforpligtelser, og oplysninger om, hvem aktiviteterne eller tjenesteydelserne er outsourcet til, herunder navn og adresse på eventuelle underkontrahenter, hvis det er relevant
 - ii) en liste over de opgaver for den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, jf. artikel 78 i forordning (EU) 2019/6, som helt eller delvist er blevet outsourcet, og oplysninger om, hvem aktiviteterne eller tjenesteydelserne er outsourcet til, herunder navn og adresse på underkontrahenten/underkontrahenterne, hvis det er relevant
 - iii) en liste over eksisterende kontrakter og aftaler med tredjeparter, hvis det er relevant, herunder de pågældende lægemidler og geografiske områder.
4. Hvis det er hensigtsmæssigt, kan oplysningerne gives i form af skemaer eller flowdiagrammer.

Artikel 23

Sammenfatning

Sammenfatningen af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet skal indeholde følgende oplysninger:

- a) referencenummeret for masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet
- b) opbevaringssted for masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet
- c) navn, kontaktoplysninger og arbejdssted for den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning
- d) den underskrevne erklæring, der er omhandlet i artikel 22, stk. 2, litra b), nr. i)
- e) den type registreringsstyringssystem, der anvendes til indberetninger af utilsigtede hændelser, herunder navnet på databasen, hvis det er relevant.

Artikel 24

Vedligeholdelse

1. Indehavere af markedsføringstilladelser ajourfører masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet og ændrer den, hvor det er nødvendigt, for at tage hensyn til de indhøstede erfaringer og til den tekniske og videnskabelige udvikling.
2. Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikrer, at den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, har permanent adgang til masterfilen for lægemiddelovervågningen med henblik på varetægelse af de opgaver, der er omhandlet i artikel 78 i forordning (EU) 2019/6.
3. Masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet versionskontrolleres, og det angives, hvilken dato den sidst blev ajourført.
4. Indehavere af markedsføringstilladelser skal registrerer enhver ændringer af indholdet af hoveddelen af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, der er foretaget inden for de sidste 5 år, i en logbog. Indehavere af markedsføringstilladelser skal i logbogen anføre det ændrede afsnit, ændringens karakter, datoen, den ansvarlige for ændringen, og, hvis det er relevant, årsagen til ændringen.

5. Indehavere af markedsføringstilladelser skal efter anmodning forelægge en kopi af deres logbog eller en anden ønsket del af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet for de kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, inden for 7 dage.
6. Indehavere af markedsføringstilladelser skal underrette den relevante kompetente myndighed eller agenturet om enhver ændring af oplysningerne i sammenfatningen af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet ved at give meddelelse om en variation i overensstemmelse med artikel 61 i forordning (EU) 2019/6.
7. Efter at systemet som beskrevet i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet formelt er ophørt, skal indehavere af markedsføringstilladelser opbevare en elektronisk udgave heraf i 5 år.

Artikel 25

Opbevaringssted og tilgængelighed

1. Masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares i Unionen på det sted, hvor markedsføringstilladelsesindehaverens primære lægemiddelovervågningsaktiviteter udføres, eller på det sted, hvor den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, opererer.
2. Masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet kan opbevares eller stilles til rådighed i elektronisk form. De medier, der anvendes til opbevaring eller tilrådighedsstillelse, skal være søgbare og skal forblive læsbare over tid.
3. Efter anmodning stilles en trykt kopi af master filen for lægemiddelovervågningssystemet, der er udarbejdet i overensstemmelse med artikel 22, stk. 2 og 3, eller dele heraf, til rådighed for audit og inspektioner. Den trykte kopi eller den ønskede del skal være fuldstændig og læselig.
4. Masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet skal være permanent og umiddelbar tilgængelig med henblik på inspektion på det sted, hvor den opbevares. Hvis masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares i elektronisk form, er det tilstrækkeligt, at de data, der lagres i elektronisk form, er direkte tilgængelige.

KAPITEL 5

DE KOMPETENTE MYNDIGHEDERS KONTROL OG INSPEKTIONER

Artikel 26

Kontrol

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal være klar til kontrol, jf. artikel 123 i forordning (EU) 2019/6, og skal også sikre, at følgende er klar til sådan kontrol:
 - a) deres sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, jf. artikel 77, stk. 8, i forordning (EU) 2019/6, og
 - b) deres repræsentanter med ansvar for indberetning af utilsigtede hændelser, jf. artikel 14, stk. 1, litra a) og l), og artikel 77, stk. 3, i forordning (EU) 2019/6
 - c) enhver anden fysisk eller juridisk person, der helt eller delvis udfører lægemiddelovervågningsaktiviteter på vegne af eller i samarbejde med indehavere af markedsføringstilladelser.
2. Lægemiddelovervågningsinspektioner, der udføres i overensstemmelse med artikel 123, stk. 6, i forordning (EU) 2019/6, kan foretages som kontrol på stedet eller som fjerninspektion.

*Artikel 27***Lægemiddelovervågningsinspektioner**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal være forberedt på inspektioner af deres lægemiddelovervågningssystem og den tilsvarende masterfil for lægemiddelovervågningssystemet i overensstemmelse med artikel 123, stk. 6, og artikel 126 i forordning (EU) 2019/6 og sikrer, at det samme er tilfældet for alle personer, der er omhandlet i artikel 26, stk. 1.
2. Indehavere af markedsføringstilladelser kan inspiceres på det sted, hvor masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares, eller på ethvert andet sted, hvor de personer, der inspiceres i henhold til stk. 1, er. For så vidt angår en tredjepart, der udfører lægemiddelovervågningsaktiviteter, kan det sted, der skal inspiceres, være beliggende i eller uden for Unionen.
3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal fremlægge de nødvendige oplysninger, som de kompetente myndigheder eller agenturet har anmodet om, jf. artikel 79, stk. 6, i forordning (EU) 2019/6, med henblik på inspektion på stedet eller fjerninspektion.
4. Lægemiddelovervågningsinspektioner kan enten være rutinemæssige inspektioner eller målrettede inspektioner; de kan være lægemiddelspecifikke eller inspektioner af det generelle lægemiddelovervågningssystem. I forbindelse med en inspektion skal indehavere af markedsføringstilladelser:
 - a) fremlægge dokumentation for, at de har personale, systemer og faciliteter til at opfylde deres lægemiddelovervågningsforpligtelser, og at de til enhver tid er klar til inspektion
 - b) fremlægge dokumentation for deres kontraktlige aftaler, herunder en klar beskrivelse af roller og ansvarsområder for tredjeparter, som lægemiddelovervågningsaktiviteter er outsourcet til, og bestemmelser om inspektion og audit af dem
 - c) dokumentere, at lægemiddelovervågningssystemet er i overensstemmelse med lovgivningen eller relevante retningslinjer for lægemiddelovervågning
 - d) fremlægge oplysninger om styringen af planen for korrigerende og forebyggende foranstaltninger og demonstrere funktionsdueligheden og gennemførelsen af enhver ændringsstyring.
5. Den kompetente myndighed eller agenturet kan kræve, at indehavere af markedsføringstilladelser fremsender planen for korrigerende og forebyggende foranstaltninger, jf. artikel 9, stk. 2.

*Artikel 28***Ikrafttræden**

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 28. januar 2022.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 2. august 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand