

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2021/1281****2023/EES/8/28****frá 2. ágúst 2021****um reglur um beitingu reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 að því er varðar góðar starfsvenjur við lyfjagát og snið, innihald og samantekt grunnskjals lyfjagátarkerfisins fyrir dýrallyf (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 frá 11. desember 2018 um dýrallyf og um niðurfellingu á tilskipun 2001/82/EB ⁽¹⁾, einkum 6. mgr. 77. gr.,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 1) Góðar starfsvenjur við lyfjagát ættu að ná til allrar starfsemi sem tengist öryggi, í gegnum stjórnun alls lífsferils dýrallyfja sem eru leyfð í samræmi við 5. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 eða skráð í samræmi við 86. gr. þeirrar reglugerðar. Ef ekki er farið að skuldbindingum um lyfjagát getur það haft í för með sér hugsanleg, alvarleg áhrif á heilbrigði manna og dýra og á umhverfið.
- 2) Markaðsleyfishafar ættu að virða góðar starfsvenjur við lyfjagát með því að koma á fót traustu og skilvirku lyfjagátarkerfi sem er stutt af gæðastjórnunarkerfi sem nær til allrar lyfjagátarstarfsemi, þ.m.t. áhættustjórnunarkerfi sem nær til allra verklagsreglna og ferla sem eru nauðsynleg til að hámarka örugga notkun dýrallyfja þeirra. Uppfæra ætti gæðastjórnunarkerfið með reglulegu millibili og gera á því úttektir með áhættumiðuðu millibili og í því ættu að vera ákvæði um að greina aðgerðir til úrbóta og forvarna og stjórna og skrá samsvarandi breytingar á þeim aðgerðum.
- 3) Markaðsleyfishafinn ætti, til að greiða fyrir framfylgd lyfjagátarskuldbindinga, að bera áfram fulla ábyrgð á öllum lyfjagátarskuldbindingum sem þriðju aðilum eru faldar í undirverktöku.
- 4) Það ætti að vera mikilvægur hluti gæðastjórnunarkerfis markaðsleyfishafa að vista og varðveita allar upplýsingar um lyfjagátargögn, þ.m.t. staðlaðar verklagsreglur, í skjalavörslukerfi. Í skjalavörslukerfinu ætti að vera skráastjórnunarkerfi til að vinna með öryggisgögn.
- 5) Skýrslugjöf um meintilvik er enn sem komið er helsti upplýsingabrunnurinn fyrir öryggisvöktun eftir veitingu markaðsleyfis og þaðan kemur megnið af gögnunum sem eru notuð við mat á sambandinu milli ávinnings og áhættu af lyfi. Markaðsleyfishafar ættu að skrá í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins allar skýrslur um meintilvik sem er safnað saman um öll dýrallyf þeirra, innan 30 daga, til að gera kleift að greina upplýsingar sem berast í gegnum allan lífsferil lyfs.
- 6) Beita skal staðlaðri iðorðanotkun á sviði læknávisinda við samræmingu á skiptum á upplýsingum um lyfjagát til að bæta samkvæmni gagna sem tengjast skýrslugjöf um meintilvik.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stj. 2021, ESB L 279, 3.8.2021, bls. 15. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 305/2022 frá 9. desember 2022 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

(1) Stj. 2001, ESB L 4, 7.1.2001, bls. 43.

- 7) Útreikningur á hlutfalli meintilvika ætti að gera kleift að bera saman mismunandi lyf, lyfjaflokka eða mismunandi tímabil fyrir sama lyfið.
- 8) Stjórnun ræsimerkjaferlisins ætti að gera kleift að viðhalda stöðugri vöktun á sambandinu milli ávinnings og áhættu af dýralyfi. Því ætti hún að vera einn meginþátta lyfjagátarkerfisins og gera kleift að gera viðeigandi ráðstafanir í samræmi við 4. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.
- 9) Miðlun upplýsinga um örugga og skilvirka notkun dýralyfja ætti að styðja viðeigandi notkun og hana ætti að hafa í huga í gegnum allt áhættustjórnunarferlið.
- 10) Grunnskjal lyfjagátarkerfisins ætti að innihalda allar viðeigandi upplýsingar og skjöl varðandi lyfjagátarstarfsemi, þ.m.t. upplýsingar um verk sem hafa verið falin þriðju aðilum í undirverktöku. Þessar upplýsingar ættu að vera framlag til viðeigandi áætlanagerðar og framkvæmdar úttekta markaðsleyfishafa og eftirlits með lyfjagátarstarfsemi af hendi einstaklings með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát. Jafnframt ættu þessar upplýsingar að gera lögbærum yfirvöldum kleift að sannprófa hlítu að því er varðar alla þætti kerfisins.
- 11) Markaðsleyfishafar ættu að sjá til þess að þeir og allir þriðju aðilar sem framkvæma lyfjagátarstarfsemi í tengslum við dýralyf þeirra viðhafi nauðsynlegan undirbúning til að greiða fyrir eftirliti eða eftirlitsúttektum lögbærra landsyfirvalda eða Lyfjastofnunar Evrópu.
- 12) Þessi reglugerð ætti að koma til framkvæmda frá og með 28. janúar 2022 í samræmi við 1. mgr. 153. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.
- 13) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari ákvörðun eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um dýralyf.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. KAFLI

ALMENN ÁKVÆÐI OG LYFJAGÁTARKERFI

1. gr.

Skilgreiningar

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

- a) „gæðastjórnunarkerfi“: formlegt kerfi með ítarlegum ferlum, verklagsreglum og ábyrgðarþáttum til að ná fram gæðastefnum og -markmiðum til að samhæfa og stýra starfsemi fyrirtækis og bæta árangur þess og skilvirkni að þessu leyti með áframhaldandi hætti,
- b) „frammistöðuvísir“: tiltekna upplýsingar sem er safnað með reglulegu millibili til að vakta frammistöðu kerfis,
- c) „ræsimerki“: upplýsingar frá einni eða mörgum heimildum, þ.m.t. úr athugunum og tilraunum, sem benda til nýs, hugsanlegs orsakasambands eða nýrrar hliðar á þekktum tengslum milli inngrips og meintilviks eða raðar tengdra meintilvika sem teljast nægilega líklegar til að réttlæta frekari rannsókn á orsakatengslum.

2. gr.

Lyfjagátarkerfi

1. Lyfjagátarkerfi markaðsleyfishafans, sem er komið á fót og viðhaldið í samræmi við 1. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6, skal uppfylla kröfurnar sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð.
2. Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að lyfjagátarkerfið:
 - a) sé fullvirkt,
 - b) falli undir ítarlegt gæðastjórnunarkerfi eins og kveðið er á um í 4. til 9. gr. þessarar reglugerðar,
 - c) innihaldi áhættustjórnunarkerfi sem nær til allra verklagsreglna og ferla sem eru nauðsynleg til að hámarka örugga notkun og vakta sambandið milli ávinnings og áhættu af dýralyfjum þeirra,
 - d) innihaldi skýrar skilgreiningar á hlutverkum, ábyrgðarþáttum og verkum sem er krafist fyrir alla aðila sem koma að stjórn kerfisins,
 - e) geri ráð fyrir að viðeigandi eftirlit sé haft með kerfinu og tryggi, þegar þörf er á, að hægt sé að framkvæma nauðsynlegar breytingar á kerfinu til að bæta rekstur þess,
 - f) sé skjalfest á skýran og ótvíræðan hátt í grunnskjali lyfjagátarkerfisins.
3. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að til þess að einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, sem um getur í 8. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6, hafi nægilegt eftirlit með lyfjagátarkerfinu til að efla, viðhalda og bæta hlífni við 78. gr. þeirrar reglugerðar. Þeir skulu sjá til þess að til staðar séu viðeigandi verklagsreglur til að bera kennsl á og takast á við hagsmunaárekstra hjá einstaklingnum með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát.
4. Markaðsleyfishafar skulu hafa nægan fjölda hæfra og tilhlýðilega menntaðra og þjálfaðra starfsmanna til að annast lyfjagátarstarfsemi.
5. Allir einstaklingar sem koma að þeim verklagsreglum og ferlum lyfjagátarkerfisins sem komið er á til að framkvæma lyfjagátarstarfsemi skulu sjá til þess að kerfið virki eðlilega þegar þeir sinna hlutverki sínu fyrir markaðsleyfishafann.
6. Markaðsleyfishafar skulu koma á fót og skjalfesta verklagsreglur til vara til að tryggja rekstrarsamfellu að því er varðar uppfyllingu lyfjagátarskuldbindinga.
7. Markaðsleyfishafar skulu bera fulla ábyrgð á öllum lyfjagátarskuldbindingum sem er faldar þriðju aðilum í undirverktöku eins og mælt er fyrir um í reglugerð (ESB) 2019/6 og þessari reglugerð.

3. gr.

Einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát

1. Menntun, hæfi og þjálfun einstaklings með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, sem um getur í 8. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6, skal m.a. felast í skjalfestri reynslu af lyfjagát.
2. Einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát skal hafa lokið starfsmenntun í dýralækningum í samræmi við 38. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2005/36/EB ⁽²⁾. Hafi slíkri starfsmenntun ekki verið lokið skulu markaðsleyfishafar gera ráðstafanir til að tryggja að einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát njóti samfelldrar aðstoðar dýralæknis. Sú aðstoð skal vera tilhlýðilega skjalfest.

⁽²⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2005/36/EB frá 7. september 2005 um viðurkenningu á faglegri menntun og hæfi (Stjtd. ESB L 255, 30.9.2005, bls. 22).

2. KAFLI

GÆÐASTJÓRNUNARKERFI

4. gr.

Gæðastjórnunarkerfi fyrir lyfjagát

1. Markaðsleyfishafar skulu koma á fót og taka í notkun fullnægjandi og árangursríkt gæðastjórnunarkerfi fyrir frammistöðu lyfjagátarstarfsemi sinnar.
2. Lýsa skal gæðastjórnunarkerfinu í grunnskjalinu fyrir lyfjagátarkerfið.
3. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að í gæðastjórnunarkerfinu komi fram nákvæmar stefnur, ferli og verklagsreglur um skjalavörslu, þjálfun, úttektir og breytingastjórnun sem ná til starfsemi í samræmi við 5. til 9. gr. Í þessum stefnum, ferlum og verklagsreglum skal kveðið á um úttekt á gæðastjórnunarkerfinu með reglulegu, áhættumiðuðu millibili á grunni fyrirframskilgreindra viðmiðana.
4. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að í gæðastjórnunarkerfinu komi fram nákvæmar stefnur, ferli og verklagsreglur um skráastjórnunarkerfið og gagnasöfnun í samræmi við 10. til 15. gr., fyrir eftirfarandi lyfjagátarstarfsemi:
 - a) fyrstu skráningu allra meintilvika sem grunur leikur á um,
 - b) söfnun viðbótargagna,
 - c) samröðun skýrslna um meintilvik, sem grunur leikur á um, og viðbótargagna,
 - d) gagnameðhöndlun, aðra en þá sem um getur í a- til c-lið,
 - e) mat á gögnum,
 - f) vöktun á gæðum, heilleika og heildstæðni allra upplýsinga sem eru skráðar í lyfjagátarkerfið, þ.m.t. upplýsinga sem eru sendar í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins, og stjórnun tvíríta,
 - g) skráningu allra meintilvika í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins,
 - h) geymslu allra viðkomandi skjala.
5. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að í gæðastjórnunarkerfinu komi fram nákvæmar stefnur, ferli og verklagsreglur um áhættustjórnun, vöktun á sambandinu milli ávinnings og áhættu, stjórnun ræsimerkja og samskipti við alla hagsmunaaðila sem málið varðar, í samræmi við 16. til 20. gr.
6. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að í gæðastjórnunarkerfinu komi fram nákvæmar stefnur, ferli og verklagsreglur um viðhald og aðgengileika grunnskjals lyfjagátarkerfisins, í samræmi við 24. og 25. gr.
7. Markaðsleyfishafar skulu skilgreina með skýrum hætti hlutverk og ábyrgðarsvið þeirra einstaklinga sem koma að lyfjagátarstarfsemi og skjalahaldi í samræmi við 3. til 6. mgr. þessarar greinar.
8. Markaðsleyfishafar skulu koma á fót gæðastjórnunarkerfi með eftirfarandi:
 - a) gerð gæðaáætlana: að koma á fót skipulagi, samþættri áætlanagerð og samræmdu ferli,
 - b) fylgni við gæðakröfur: að annast verkefni og ábyrgðarsvið í samræmi við gæðakröfur,
 - c) gæðaeftirlit og gæðatrygging: að vakta og meta hversu vel hefur tekist að koma á fót skipulagi og ferlum og hversu skilvirk framkvæmd ferlanna er,
 - d) úrbætur á gæðum: að leiðrétta og bæta skipulag og ferli eftir þörfum.

*5. gr.***Skjalavörslukerfi**

1. Markaðsleyfishafar skulu koma á fót og viðhalda skjalavörslukerfi til að geyma öll skjöl sem tengjast lyfjagátarstarfsemi. Þessi skjöl skulu geymd með efnislykli til að gera kleift að finna þau á nákvæman og einfaldan hátt yfir allan skráahaldstímann.
2. Skjölín skulu vera háð útgáfueftirliti, eins og við á.
3. Varðveita skal skjöl og lyfjagátargögn sem varða einstök leyfið dýralyf á meðan lyfið heldur leyfinu og í 5 ár eftir að markaðsleyfið fellur úr gildi.

*6. gr.***Þjálfun**

1. Allt starfsfólk sem fæst við framkvæmd lyfjagátarstarfsemi skal hljóta grunn- og símenntun fyrir hlutverk og ábyrgðarsvið þess í tengslum við starfsemina sem um getur í 3. til 6. mgr. 4. gr., þ.m.t. starfsemi sem tengist klínískum prófunum, kvörtunum vegna tæknilegra afurða, stöðlum, sölu og markaðssetningu.
2. Markaðsleyfishafar skulu hafa til staðar umsjónarkerfi fyrir þjálfun til að viðhalda og þróa hæfi starfsfólks síns. Geyma skal upplýsingar um þjálfunaráætlanir og skrár um lyfjagátarstarfsemi og vísun í staðsetningu þeirra í iv. lið IV. viðauka við grunnskjal lyfjagátarkerfisins.

*7. gr.***Frammistöðuvísar**

Markaðsleyfishafar skulu nota viðeigandi frammistöðuvísar til að vakta á samfelldan hátt frammistöðu lyfjagátarstarfsemi og útkomu ráðstafana til að draga úr áhættu. Þeir skulu geyma skrá yfir þessa frammistöðuvísar, þ.m.t. ástæðu þess að þeir voru valdir og lýsingu á því hvernig á að nota þá, í iii. lið IV. viðauka við grunnskjal lyfjagátarkerfisins.

*8. gr.***Úttektir**

1. Markaðsleyfishafar skulu gera úttektir á lyfjagátarkerfinu með reglulegu, áhættumiðuðu millibili til að tryggja að það uppfylli kröfurnar sem settar eru fram þessari reglugerð og til að ákvarða skilvirkni þess. Úttektirnar skulu skipulagðar þannig að þær taki til allrar lyfjagátarstarfsemi yfir skilgreint tímabil og sannprófi að hún samræmist stefnum, ferlum og verklagsreglum gæðastjórnunarkerfisins. Einstaklingar, sem eiga enga beina hlutdeild í þeim málum eða ferlum sem verið er að taka út, skulu gera úttektirnar.
2. Allir þriðju aðilar sem samið er við um að stunda lyfjagátarstarfsemi, í heild eða að hluta til, fyrir hönd markaðsleyfishafa eða í samstarfi með þeim skulu samþykka að markaðsleyfishafar geri, eða láti gera fyrir sína hönd, úttektir hjá þeim.
3. Markaðsleyfishafar skulu taka saman áhættumiðaða áætlun um úttektir. Lýsa skal ferli áhættumiðaðrar áætlanagerðar og skrá forsendurnar fyrir áhættumiðuðu áætluninni. Skrá yfir fyrirhugaðar úttektir og þær sem er lokið, ásamt þýðingarmiklum og stórvægilegum niðurstöðum sem eftir er að leysa úr, skal skjalfest í ii. lið IV. viðauka við grunnskjal lyfjagátarkerfisins.

*9. gr.***Aðgerðir til úrbóta og forvarna og breytingastjórnun**

1. Markaðsleyfishafar skulu hafa til staðar ferli til að halda utan um aðgerðir til úrbóta og forvarna til að milda öll frávik sem greinast við úttektir, í daglegum rekstri og í niðurstöðum eftirlitsúttekta. Tengdar aðgerðir til úrbóta og forvarna skulu vera til skráðar 5 ár aftur í tímann.
2. Áætlanir um aðgerðir til úrbóta og forvarna sem lögbært yfirvald kallar eftir skulu innihalda skriflegt, skilvirkt ferli sem tekur kerfisbundið á og dregur úr greindri áhættu eða ágöllum. Í því skal vera greining á frumorsökum, það skal fjalla um skýrar hugsanlegar ráðstafanir til úrbóta og forvarna, fjalla um tímaáætlanir til aðgerða og samskipti við viðeigandi hagsmunaaðila.
3. Markaðsleyfishafar skulu vakta og meta skilvirkni aðgerðanna til úrbóta og forvarna. Meta skal allar breytingar sem tengjast þeim aðgerðum.
4. Breytingastjórnun skal fela í sér stýrt breytingaferli, þ.m.t. vöktun og skjalfestingu á skilvirkni aðgerða til úrbóta eða forvarna og samskipta við viðeigandi hagsmunaaðila.

3. KAFLI

SKRÁASTJÓRNUNARKERFI, GAGNASÖFNUN OG VÖKTUN*10. gr.***Skráastjórnunarkerfi**

1. Skjalavörsluakerfið sem um getur í 5. gr. skal innihalda skráastjórnunarkerfi til að taka við, skrá, samræða og meta upplýsingar um meintilvik og til að skrá öryggisupplýsingar.
2. Lýsingin á skráastjórnunarkerfinu til að skrá meintilvik og öryggisupplýsingar í D-þætti grunnskjals lyfjagátarkerfisins skal innihalda eftirfarandi upplýsingar:
 - a) tegund skráastjórnunarkerfis sem er notað fyrir skýrslur um meintilvik, þ.m.t. heiti gagnagrunnsins sem er notaður, ef við á,
 - b) staðsetningu skráastjórnunarkerfisins,
 - c) lýsingu á virkni skráastjórnunarkerfisins,
 - d) rekstrarlega ábyrgð starfsfólks sem ber ábyrgð á skráastjórnunarkerfinu,
 - e) samantekt á notagildi þess í þessum tilgangi.
3. Markaðsleyfishöfum er heimilt að nota lyfjagátargagnagrunn Sambandsins sem rafrænt skráastjórnunarkerfi sitt til að skrá meintilvik. Í slíkum tilvikum skal tilgreina í D-þætti grunnskjals lyfjagátarkerfisins að skráastjórnunarkerfið sem er notað sé lyfjagátargagnagrunnur Sambandsins.

*11. gr.***Grunur um meintilvik**

Markaðsleyfishafar skulu safna og viðhalda nákvæmum skráum yfir öll meintilvik sem grunur er um, af öllum uppruna, innan eða utan Sambandsins, í samræmi við 1. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6. Meðal þeirra skráa skulu vera eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu og heimildir sem varða dýralyf þeirra, og meintilvik sem grunur leikur á um sem varða notkun á dýralyfjum þeirra utan skilmála markaðsleyfisins.

*12. gr.***Skráning meintilvika**

1. Upplýsingar um meintilvik sem grunur leikur á um skulu skráðar og kóðaðar samkvæmt alþjóðlega viðurkenndum stöðlum. Nota skal nýjustu útgáfu staðlanna í samræmi við tilgreindar framkvæmdargættningar.
2. Skrár um meintilvik sem grunur leikur á um skulu a.m.k. innihalda eftirfarandi:
 - a) sanngreinanlegan tilkynnanda eða uppruna (þ.m.t. landskóða),
 - b) nákvæmar upplýsingar um sanngreinanleg dýr, menn eða umhverfi,
 - c) heiti dýra- eða mannalyfja,
 - d) nákvæmar upplýsingar um meintilvikin.
3. Markaðsleyfishafar skulu, þegar heiti lyfs kemur ekki fram í frumskýrslunni frá frumskýrslugjafanum, gera eðlilegar ráðstafanir til að afla heitis eða a.m.k. hluta af viðskiptaheiti lyfsins sem um ræðir. Ef hvorki heiti né viðskiptaheiti lyfsins er þekkt og ekki er hægt að afla þeirra skal skrá heiti virku efnanna í skráastjórnunarkerfið.
4. Markaðsleyfishafar skulu gera eðlilegar ráðstafanir til að biðja um frekari upplýsingar, eftir því sem þörf er á, til að gera kleift að rannsaka meintilvik sem grunur leikur á um, þ.m.t. niðurstöður úr viðeigandi greiningarprófunum, til að tryggja helleika gagna um meintilvik sem tilkynnt er um.

*13. gr.***Skráning meintilvika í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins**

1. Markaðsleyfishafar skulu skrá meintilvik í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins.
2. Nota skal tungumál sem venja er að nota á sviði læknávisinda til að skrá ókóðaðar upplýsingar í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins, þ.m.t. slíkar upplýsingar sem tengjast meintilvikum sem eru upprunnin utan Sambandsins.
3. Markaðsleyfishafar skulu viðhafa reglubundna vöktun á birtum vísindaskrifum til að bera kennsl á öll meintilvik sem varða dýralyf þeirra. Aðferð við vöktun á heimildum og tíðni vöktunarinnar skulu miðast við áhættumiðaða nálgun. Hún skal a.m.k. ná til eftirfarandi atriða: virkra efna, tegunda lyfja, stöðugleika í fjölda og tíðni skýrslna sem koma fram með tímanum á markaðnum og stöðugleika lyfjagátarupplýsinganna.

*14. gr.***Veiting viðbótargagna**

1. Markaðsleyfishafar skulu, til að gera það kleift að framkvæma ítarlega greiningu á skýrslum um meintilvik frá þriðju löndum, skrá í lyfjagagnagrunn Sambandsins samsvarandi lyfjaheiti og leyfisnúmer fyrir sama lyfið eða, ef sama lyfið er ekki leyft í Sambandinu, fyrir svipað lyf sem er leyft í Sambandinu, eins og skilgreint er í 24. leiðbeiningum alþjóðlegrar samvinnu um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýralyfja (VICH) ⁽³⁾. Markaðsleyfishafar skulu uppfæra upplýsingarnar þegar þörf krefur.
2. Heildarfjöldi dýra sem sýna meintilvik á skilgreindu tímabili, margfaldaður með 100 og deilt í með áætluðum fjölda dýra sem eru meðhöndluð á því tímabili, skal skila hlutfalli meintilvika sem tilkynnt er um. Til að reikna út áætlaðan fjölda dýra sem fá meðhöndlun út frá upplýsingum um sölumagn sem krafist er skv. 12. mgr. 58. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 skulu markaðsleyfishafar sanngreina stuðul og tilgreina hann í lyfjagagnagrunni Sambandsins fyrir hvert dýralyfja sinna samkvæmt

⁽³⁾ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf

landi, marktegund og pakkningastærð. Stuðullinn mun, út frá lyfjunarfræði lyfsins, ákvarða hversu mörg dýr er hægt að meðhöndla með einni pakkningu af tilgreindri pakkningastærð, sama hver samsetningin er. Markaðsleyfishafar skulu, til að reikna hlutfallið fyrir skýrslur um meintilvik frá þriðju löndum með áætluðum fjölda dýra sem fengu meðhöndlun, veita upplýsingar um solumagn fyrir hvert dýralyfja sinna, sameiginlega fyrir öll þriðju lönd samkvæmt marktegund og með tilliti til sömu eða sambærilegrar pakkningastærðar.

3. Lyfjastofnun Evrópu skal birta leiðbeiningar um stærðfræðiformúluna sem nota skal til að reikna út stuðulinn. Markaðsleyfishafar skulu skrá mat sitt á söludreifingu eftir marktegundum og fyrirkomulagi meðhöndlunar eftir marktegundum, sem þeir nota við útreikninginn á stuðlinum, í grunnskjal lyfjagátarkerfisins. Markaðsleyfishafar skulu uppfæra stuðlana þegar þörf er á.

15. gr.

Eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu

1. Markaðsleyfishafar geta framkvæmt eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu að eigin frumkvæði eða þeir skulu framkvæma þær að kröfu lögbærs yfirvalds eða Lyfjastofnunar Evrópu í samræmi við 3. og 4. mgr. 76. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.

2. Tilkynna skal ábyrgu lögbæru yfirvaldi eða Lyfjastofnun Evrópu um eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu að eigin frumkvæði um leið og þeim hefur verið hrint af stað. Markaðsleyfishafinn skal skila rannsóknaráætluninni og lokaskýrslunni til lögbæra yfirvaldsins eða Lyfjastofnunar Evrópu, eftir því sem við á, innan eins árs frá lokum gagnasöfnunarinnar.

3. Þegar um er að ræða eftirlitsrannsókn eftir markaðssetningu sem er krafist skal markaðsleyfishafinn leggja fram uppkast að rannsóknaráætluninni til lögbæra yfirvaldsins eða Lyfjastofnunar Evrópu, eftir því sem við á, til samþykkis í síðasta lagi tveimur mánuðum áður en rannsóknin er gerð.

4. Markaðsleyfishafinn skal tilkynna lögbæra yfirvaldinu á því yferráðasvæði þar sem eftirlitsrannsókn eftir markaðssetningu er gerð, hafi það lögbæra yfirvald ekki krafist rannsóknarinnar.

5. Þegar rannsókninni er endanlega lokið skal markaðsleyfishafinn skila rannsóknaráætluninni, samantekt á lokaskýrslu rannsóknarinnar og lokaskýrslu rannsóknarinnar til lögbæra yfirvaldsins eða Lyfjastofnunar Evrópu sem krafðist eftirlitsrannsóknarinnar eftir markaðssetningu, eftir því sem við á, og til lögbæra yfirvaldsins á því yferráðasvæði þar sem rannsóknin var gerð.

6. Markaðsleyfishafinn skal leggja fram öll skjöl sem málið varða á tungumáli sem venja er að nota á sviði læknávisinda, nema fyrir rannsóknir sem eru gerðar á dýralyfjum sem einungis eru leyfð í einu aðildarríki. Fyrir slíkar rannsóknir skal markaðsleyfishafinn leggja fram þýðingu á titlinum, samantekt á rannsóknaráætluninni og samantekt á lokaskýrslu rannsóknarinnar á tungumáli sem venja er að nota á sviði læknávisinda.

7. Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að allar upplýsingar um rannsóknina séu meðhöndlaðar og geymdar þannig að hægt sé að gefa um það réttar skýrslur, túlka þær og sannprófa. Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að gagnamengið sem er greint og tölfraðihugbúnaður sem er notaður til að mynda gögnin sem fram koma í lokaskýrslu rannsóknarinnar séu geymd rafrænt og liggja fyrir vegna úttekta og eftirlitsúttekta að beiðni lögbæra yfirvaldsins eða Lyfjastofnunar Evrópu, eftir því sem við á.

*16. gr.***Áhættustjórnunarkerfi**

1. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að lyfjagátarkerfið innihaldi áhættustjórnunarkerfi til að gera viðeigandi ráðstafanir, þegar nauðsyn krefur, til að lágmarka greindar áhættur.
2. Í áhættustjórnunarkerfinu skal vera ferli til að vakta sambandið milli ávinnings og áhættu af lyfjum og stjórnun ræsimerkja. Í því skal einnig vera samskiptakerfi í samræmi við 20. gr.
3. Markaðsleyfishafar skulu tryggja símat og skjalfesta áhættustjórnunarráðstafanirnar og útkomu ráðstafana til að draga úr áhættu í grunnskjali lyfjagátarkerfisins.

*17. gr.***Stjórnun ræsimerkjaferlisins**

1. Stjórnun ræsimerkjaferlisins skal samanstanda hið minnsta af lyfjagátarferlum fyrir frumgreiningu ræsimerkja, forgangsröðun, gildingu, mat og skjalfestingu á útkomum.
2. Þegar markaðsleyfishafar bera ábyrgð á sama eða svipuðu dýralyfi, eins og skilgreint er í 24. Leiðbeiningum⁽⁴⁾ alþjóðlegrar samvinnu um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýralyfja (VICH), sem er leyft í öðru aðildarríki með annars konar málsmeðferðum við leyfisveitingar, má framkvæma stjórnun ræsimerkjaferlisins á stigi virka efnisins fyrir öll lyfin saman.
3. Markaðsleyfishafar skulu framkvæma stjórnun ræsimerkja með áhættumiðaðri nálgun og vakta gögnin með tíðni sem er í réttu hlutfalli við greindu áhættuna. Í áhættumiðaðri nálgun skal taka tillit til eftirfarandi atriða: tegundar lyfs, hversu lengi það hefur verið á markaði og stöðugleika lyfjagátarupplýsinganna, sanngreindrar og hugsanlegrar áhættu og þarfarinnar fyrir nánari upplýsingar. Beita skal áhættumiðuðu nálguninni til að ákvarða aðferðafræðina, umfang og tíðni stjórnunar ræsimerkjaferlisins og skrá skal rök.
4. Við mat á ræsimerkjum skal greina og meta hugsanleg áhrif ræsimerkis á sambandið milli ávinnings og áhættu af lyfi og í því skal gera ráð fyrir hlutfallslegum samanburði milli mismunandi lyfja eða lyfjaflokka, þ.m.t. greiningu á stigi virkra efna og lagskiptri greiningu.
5. Lyfjastofnun Evrópu skal birta leiðbeiningar um bestu starfsvenjur við stjórnun ræsimerkja.
6. Niðurstaðan úr stjórnun ræsimerkjaferlisins skal skráð og geyma skal rökin þannig að þau séu tiltæk fyrir eftirlitsúttekt.
7. Markaðsleyfishafar skulu framkvæma minnst eina frumgreiningu ræsimerkis á ári fyrir hvert virkra efna sinna eða lyfja sem eru í lyfjagátargagnagrunni Sambandsins.
8. Markaðsleyfishafar sem nota lyfjagátargagnagrunn Sambandsins sem skráastjórnunarkerfi sitt fyrir skýrslur um meintilvik skulu framkvæma stjórnun ræsimerkja í lyfjagátargagnagrunni Sambandsins.
9. Þegar markaðsleyfishafar nota ekki lyfjagátargagnagrunn Sambandsins til stjórnunar ræsimerkja skulu þeir sjá til þess að skráastjórnunarkerfi þeirra fyrir skýrslur um meintilvik innihaldi allar skýrslur um meintilvik sem þeir bera ábyrgð á. Einkum skulu þeir sjá til þess að skýrslur um meintilvik sem varða dýralyf þeirra, sem tilkynnt er um í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins annars staðar frá, séu skráðar í þeirra eigin gagnagrunn.

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

*18. gr.***Vöktun á sambandinu milli ávinnings og áhættu**

1. Markaðsleyfishafar skulu viðhafa stöðuga vöktun á sambandinu milli ávinnings og áhættu af lyfjum sínum, í ljósi allra fyrirliggjandi upplýsinga frá dýralæknum, öðru heilbrigðisstarfsfólki, almenningi, úr skýrslum annarra markaðsleyfishafa eða lögbæra yfirvalda um meintilvik sem eru skráðar í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins, og birtra vísindaskrifa.
2. Markaðsleyfishafar skulu viðhafa stöðuga vöktun á sambandinu milli ávinnings og áhættu og gera nauðsynlegar ráðstafanir til að draga úr áhættu til að hámarka örugga notkun dýralyfja sinna.
3. Markaðsleyfishafar skulu íhuga hugsanleg áhrif hvers meintilviks á sambandið milli ávinnings og áhættu lyfja sinna, nema þegar engin tengsl eru á milli lyfjanna og meintilviksins.

*19. gr.***Niðurstaða um sambandið milli ávinnings og áhættu**

1. Markaðsleyfishafar skulu á ári hverju skrá niðurstöðu um sambandið milli ávinnings og áhættu fyrir hvert lyf frá þeim sem er í lyfjagátargagnagrunni Sambandsins og staðfesta að stjórnun ræsimerkjaferlisins hafi farið fram.
2. Útkoman úr stjórnun ræsimerkjaferlisins skal höfð með í niðurstöðunni sem um getur í 1. mgr. ef nýtt fullgilt ræsimerki eða ræsimerki sem tengjast læknisfræðilega mikilvægum hugtökum í „Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities (VeDDRA) hafa verið sanngreind, jafnvel þó að ekki sé þörf fyrir frekari aðgerðir. Í niðurstöðunni skal skýra það út hvort sambandið milli ávinnings og áhættu teljist enn þá jákvætt og hvort nauðsynlegt teljist að gera ráðstafanir til að bæta sambandið milli ávinnings og áhættu.
3. Þegar markaðsleyfishafar sanngreina nýja áhættu eða breytingu á sambandinu milli ávinnings og áhættu vegna eins af lyfjum sínum skal skrá samantekt á greiningunni og niðurstöðu um sambandið milli ávinnings og áhættu í lyfjagátargagnagrunn Sambandsins. Þetta skal gert í samræmi við þann tíma sem er gefinn í 2. mgr. 81. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 og lögbæra yfirvaldinu eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, skal tilkynnt um það.

*20. gr.***Samskipti**

1. Markaðsleyfishafar skulu hafa alhliða samskiptaáætlun þar sem viðeigandi hagsmunaaðilar í Sambandinu eru auðkenndir, þ.m.t. dýralæknar, annað heilbrigðisstarfsfólk, viðskiptavinir og almenningur. Ef um er að ræða aðkallandi öryggisvanda skal í henni gert grein fyrir þeirri aðferð sem skal nota til að miðla tímanlega þeim áhyggjuefnum sem vakna út frá lyfjagátargögnum eða í tengslum við aðrar viðkomandi lyfjagátarupplýsingar.
2. Í samskiptaáætluninni skulu koma fram upplýsingar um það hvernig markaðsleyfishafar:
 - a) auðkenna markhópinn,
 - b) auðkenna skilvirkar aðferðir til að eiga samskipti við fyrirhugaðan markhóp,
 - c) auðkenna sértæk markmið með samskiptunum,
 - d) skilgreina tímaáætlun fyrir samskiptin,
 - e) tryggja að upplýsingarnar skipti máli og séu skýrar fyrir fyrirhugaðan markhóp,
 - f) auðkenna og samræma alla hagsmunaaðila sem að samskiptunum koma,
 - g) senda, áður eða samtímis, tilkynningu til lögbæra yfirvaldsins eða Lyfjastofnunar Evrópu, eftir því sem við á, um allar opinberar tilkynningar um lyfjagátarupplýsingar, í samræmi við 11. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6,
 - h) mæla skilvirkni samskiptanna.

3. Markaðsleyfishafar skulu nota gagnavinnslunet lyfjagátargagnagrunns Sambandsins til að senda viðvaranir í tengslum við lyfjagátargögn.

4. KAFLI

GRUNNSKJAL LYFJAGÁTARKERFISINS

21. gr.

Almennar kröfur er varða grunnskjal lyfjagátarkerfisins

1. Upplýsingarnar í grunnskjali lyfjagátarkerfisins sem krafist er skv. 2. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 skulu vera réttar og endurspeglar það lyfjagátarkerfi sem er til staðar.
2. Samningsbundið fyrirkomulag markaðsleyfishafa og þriðju aðila um lyfjagátarstarfsemi skal vera skýrt skjalfest, nákvæmt og uppfært.
3. Markaðsleyfishöfum er heimilt að nota aðskilin lyfjagátarkerfi fyrir mismunandi flokka dýralyfja, eftir því sem við á. Lýsa skal hverju slíku kerfi fyrir sig í sérstöku grunnskjali fyrir lyfjagátarkerfið.

22. gr.

Efni og uppbygging grunnskjals lyfjagátarkerfisins

1. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins skal samanstanda af meginhluta, sem inniheldur lýsingu á lyfjagátarkerfinu, ásamt viðaukum sem innihalda nákvæmar upplýsingar.
2. Meginhluti grunnskjals lyfjagátarkerfisins skal innihalda eftirfarandi liði:
 - a) A-lið sem inniheldur almennar upplýsingar um grunnskjal lyfjagátarkerfisins:
 - i. tilvísunarnúmer grunnskjals lyfjagátarkerfisins,
 - ii. staðsetningu grunnskjals lyfjagátarkerfisins vegna lyfjagátarefirlitsúttekta í samræmi við 4. mgr. 126. gr. reglugerðar (ESB) nr. 2019/6.
 - b) B-lið sem inniheldur upplýsingar um einstakling með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, dýralækni sem aðstoðar hann og tengdar verklagsreglur til vara:
 - i. upplýsingar um einstaklinginn með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, þ.m.t. nafn, samskiptaupplýsingar og undirritaða yfirlýsingu frá markaðsleyfishafanum og einstaklingnum með tilskilda menntun og hæfi til staðfestingar á því að viðkomandi einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi búi yfir nauðsynlegri getu til að sinna þeim verkefnum og bera þá ábyrgð sem krafist er samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/6,
 - ii. upplýsingaskjöl um fyrirkomulag markaðsleyfishafans varðandi dýralækninn sem veitir aðstoð, sem um getur í 2. mgr. 3. gr., ef við á, þ.m.t. samskiptaupplýsingar,
 - iii. lýsingu á fyrirkomulagi til vara sem við á í fjarveru einstaklingsins sem hefur tilskilda menntun og hæfi og ber ábyrgð á lyfjagát, eða dýralæknisins sem aðstoðar einstakling með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, sem um getur í 6. mgr. 2. gr.
 - c) C-lið sem inniheldur upplýsingar um markaðsleyfishafann:
 - i. nákvæma lýsingu á stjórnskipulagi markaðsleyfishafans, þ.m.t. móðurfélag eða hóp tengdra fyrirtækja,
 - ii. stöðu einstaklingsins með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát innan fyrirtækisins.

- d) D-lið sem inniheldur lýsingu á skjalavörslukerfinu sem um getur í 5. gr., þ.m.t. skráastjórnunarkerfið til skráningar á meintilvikum sem um getur í 10. gr.
- e) E-lið sem inniheldur lýsingu á gæðastjórnunarkerfinu fyrir lyfjagátarstarfsemi, þ.m.t. allt eftirfarandi:
- i. lýsingu á ferlunum sem eru notaðir við þá lyfjagátarstarfsemi sem um getur í 3., 4., 5. og 6. mgr. 4. gr.,
 - ii. lýsingu á umsjónarkerfinu fyrir þjálfun sem er til staðar og um getur í 2. mgr. 6. gr.,
 - iii. lýsingu á kerfinu sem er notað til að skjalfesta eða geyma upplýsingar sem um getur í 2. mgr. 5. gr.,
 - iv. lýsingu á kerfinu sem er notað til vöktunar á framkvæmd lyfjagátarkerfisins sem um getur í 7. gr.,
 - v. lýsingu á ábyrgð á gæðatryggingarúttekt á lyfjagátarkerfinu eins og um getur í 8. gr., þ.m.t., eftir því sem við á, úttektir á undirverktökum,
 - vi. skrá yfir úttektir sem tengjast þýðingarmiklum og stórvægilegum niðurstöðum sem ekki hefur verið leyst úr,
 - vii. lýsingu á stjórnun á áætluninni um aðgerðir til úrbóta og forvarna og breytingastjórnun sem er til staðar, eins og um getur í 9. gr.
- f) F-liður sem inniheldur lýsingu á sammingsbundna fyrirkomulaginu milli markaðsleyfishafa og þriðju aðila varðandi lyfjagátarstarfsemi, eftir atvikum.
3. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins skal innihalda eftirfarandi viðauka:
- a) I. viðauki: færslubók sem inniheldur skrár yfir allar breytingar á meginhluta grunnskjals lyfjagátarkerfisins,
- b) II. viðauki: viðbótarupplýsingar um einstaklinginn með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, dýralækninn sem aðstoðar hann og tengdar verklagsreglur til vara:
- i. ferilskrá einstaklings með tilskilda menntun, hæfi og þjálfun sem ber ábyrgð á lyfjagát eins og um getur í 1 mgr. 3. gr. og, ef við á, dýralæknisins sem aðstoðar hann eins og um getur í 2. mgr. 3. gr.,
 - ii. lýsingu á verkefnum og ábyrgð einstaklingsins með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát,
 - iii. sönnun fyrir skráningu í lyfjagátargagngrunninn,
 - iv. skrá yfir lyfjagátarstarfsemi sem einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát hefur falið þriðju aðilum,
- c) III. viðauki: viðbótarupplýsingar um markaðsleyfishafann:
- i. skrá yfir öll dýralyf sem falla undir grunnskjal lyfjagátarkerfisins, þ.m.t. alþjóðleg samheiti (INN-heiti) virku efnanna, ef við á, þau aðildarríki þar sem lyfið er leyft eða skráð, tegund málsmeðferðar við leyfisveitingu og leyfisnúmer í hverju aðildarríki þar sem lyfið er leyft,
 - ii. skrá yfir tilvísunarnúmer annarra grunnskjala lyfjagátarkerfa hjá sama markaðsleyfishafa, eftir atvikum,
 - iii. skrá yfir staðbundna eða svæðisbundna fulltrúa sem taka á móti skýrslum um meintilvik sem grunur leikur á um, þ.m.t. samskiptaupplýsingar þeirra, ábyrgðarsvið og svæði, eftir atvikum,
 - iv. skrá yfir þá staði þar sem lyfjagátarstarfsemi, sem tilgreind er í 3., 4., 5. og 6. mgr. 4. gr., fer fram,
- d) IV. viðauki: frekari upplýsingar um gæðastjórnunarkerfið:
- i. skrá yfir skjöl, stefnur, verklagsreglur og ferla sem eru notuð við þá lyfjagátarstarfsemi sem um getur í 3., 4., 5. og 6. mgr. 4. gr.,

- ii. skrá yfir allar úttektir sem eru á áætlun eða er lokið, þ.m.t. þýðingarmiklar og stórvægilegar niðurstöður sem eftir er að leysa úr,
 - iii. skrá yfir frammistöðuvísa og hvernig á að nota þá, eins og um getur í 7. gr., eftir því sem við á,
 - iv. upplýsingarnar um þjálfunaráætlanir og skrár sem um getur í 2. mgr. 6. gr.,
 - v. aðferðafræðina til að reikna út stuðulinn sem um getur í 2. mgr. 14. gr.,
 - vi. skrá yfir áhættustjórnunarráðstafanir og útkomu ráðstafana til að draga úr áhættu,
- e) V. viðauki: frekari upplýsingar um samningsbundið fyrirkomulag milli markaðsleyfishafa og þriðju aðila um lyfjagátarstarfsemi:
- i. skrá yfir starfsemi eða þjónustu sem markaðsleyfishafinn hefur falið þriðju aðilum í undirverktöku til að uppfylla lyfjagátarskuldbindingar, og upplýsingar um þá sem hafa tekið að sér starfsemina eða þjónustuna í undirverktöku, þ.m.t. heiti og heimilisfang allra undirverktaka, eftir atvikum,
 - ii. skrá yfir verkefni einstaklings með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, sem um getur í 78. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 sem hefur verið útvistað, í heild eða að öllu leyti, og upplýsingar um undirverktakann sem tók að sér starfsemina eða þjónustuna, þ.m.t. heiti og heimilisfang undirverktaka, eftir atvikum,
 - iii. skrá yfir fyrirbyggjandi samninga og samkomulag við þriðju aðila, eftir atvikum, þ.m.t. þau lyf og svæði sem um ræðir.
4. Hægt er að setja fram upplýsingar með töflum eða flæðiritum eftir því sem við á.

23. gr.

Samantekt

Samantekt grunnskjals lyfjagátarkerfisins skal innihalda eftirfarandi upplýsingar:

- a) tilvísunarnúmer grunnskjals lyfjagátarkerfisins,
- b) staðsetningu grunnskjals lyfjagátarkerfisins,
- c) nafn, samskiptaupplýsingar og starfsstöð einstaklings með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát,
- d) undirrituðu yfirlýsinguna sem um getur í i. lið b. liðar 2. mgr. 22. gr.,
- e) tegund skráastjórnarkerfis sem er notað fyrir skýrslur um meintilvik, þ.m.t. heiti gagnagrunnsins, ef við á.

24. gr.

Viðhald

1. Markaðsleyfishafar skulu halda grunnskjali lyfjagátarkerfisins uppfærðu og endurskoða það, þegar þörf krefur, til að taka til greina reynslu sem fengist hefur sem og framfarir á sviði tækni og vísinda.
2. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát hafi varanlegan aðgang að grunnskjali lyfjagátarkerfisins til að geta sinnt þeim verkum sem um getur í 78. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.
3. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins skal vera háð útgáfueftirliti og í því skal tilgreina daginn þegar það var síðast uppfært.
4. Markaðsleyfishafar skulu skrá í færslubók allar breytingar á innihaldi meginhluta grunnskjals lyfjagátarkerfisins sem eru gerðar á síðustu fimm árum. Markaðsleyfishafar skulu tilgreina í færslubókinni hvaða lið var breytt, hvers eðlis breytingin var, dagsetningu hennar, einstaklinginn sem ber ábyrgð á henni og, eftir því sem við á, ástæðuna fyrir breytingunni.

5. Markaðsleyfishafar skulu, sé þess óskað, afhenda lögbærum yfirvöldum eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, afrit af færslubók sinni eða öðrum hluta grunnskjals lyfjagátarkerfisins sem óskað er eftir, innan 7 daga.
6. Markaðsleyfishafar skulu tilkynna viðeigandi lögbæru yfirvaldi eða Lyfjastofnun Evrópu um allar breytingar á þeim upplýsingum sem fram koma í samantektinni á grunnskjali lyfjagátarkerfisins með því að leggja fram breytingu í samræmi við 61. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.
7. Þegar kerfið sem er lýst í grunnskjali lyfjagátarkerfisins hefur verið formlega lagt niður skulu markaðsleyfishafar geyma rafræna útgáfu af því í 5 ár.

25. gr.

Staðsetning og aðgengi

1. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins skal vera staðsett í Sambandinu, á þeim stað þar sem aðallyfjagátarstarfsemi markaðsleyfishafans fer fram eða þar sem einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát starfar.
2. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins má vista eða gera það aðgengilegt á rafrænu formi. Miðillinn sem notaður er til að vista eða gera það aðgengilegt skal vera leitarbær og haldast læsilegur eftir því sem fram líða stundir.
3. Þegar þess er óskað skal bjóða upp á prentað afrit af grunnskjali lyfjagátarkerfisins, eða hlutum þess, sett upp í samræmi við 2. og 3. mgr. 22. gr., vegna úttekta og eftirlitsúttekta. Prentaða afritið eða sá hluti þess sem óskað er eftir skal vera heill og læsilegur.
4. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins skal vera varanlega og tafarlaust aðgengilegt til eftirlitsúttektar þar sem það er varðveitt. Ef grunnskjal lyfjagátarkerfisins er varðveitt á rafrænu formi er nægilegt að beinn aðgangur að gögnum sem eru vistuð á rafrænu formi sé fyrir hendi.

5. KAFLI

EFTIRLIT OG EFTIRLITSÚTTEKTIR LÖGBÆRRA YFIRVALDA

26. gr.

Eftirlit

1. Markaðsleyfishafar skulu vera undirbúnir fyrir eftirlit í samræmi við 123. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 og skulu einnig sjá til þess að eftirfarandi aðilar séu tilbúnir fyrir slíkt eftirlit:
 - a) einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát í samræmi við 8. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 og
 - b) fulltrúar þeirra sem bera ábyrgð á skýrslugjöf um meintilvik í samræmi við a- og l-lið 1. mgr. 14. gr. og 3. mgr. 77. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6,
 - c) aðrir einstaklingar eða lögaðilar sem framkvæma lyfjagátarstarfsemi, að öllu leyti eða hluta til, fyrir hönd markaðsleyfishafa eða með þeim.
2. Framkvæma má eftirlitsúttektir á lyfjagát, sem eru gerðar í samræmi við 6. mgr. 123. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6, á staðnum eða úr fjarska.

27. gr.

Eftirlitsúttektir á lyfjagát

1. Markaðsleyfishafar skulu vera undirbúnir fyrir eftirlitsúttektir á lyfjagátarkerfi sínu og samsvarandi grunnskjali lyfjagátarkerfisins í samræmi við 6. mgr. 123. gr. og 126. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 og skulu tryggja það sama að því er varðar aðilana sem um getur í 1. mgr. 26. gr.
2. Markaðsleyfishafar geta þurft að sæta eftirlitsúttekt á staðnum þar sem grunnskjal lyfjagátarkerfisins er staðsett, eða þar sem þeir aðilar sem sæta eftirlitsúttektum eru staðsettir í samræmi við 1. mgr. Að því er varðar þriðju aðila sem sinna lyfjagátarstarfsemi getur sá staður sem á að gera eftirlitsúttekt á verið staðsettur innan eða utan Sambandsins.
3. Markaðsleyfishafar skulu leggja fram þær nauðsynlegu upplýsingar sem lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu óskar eftir í samræmi við 6. mgr. 79. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 til eftirlitsúttektar á staðnum eða úr fjarska.
4. Eftirlitsúttektir á lyfjagát geta verið annaðhvort kerfisbundnar úttektir eða markvissar úttektir; þær geta verið bundnar við tiltekin lyf eða verið almennar úttektir á lyfjagátarkerfinu. Þegar eftirlitsúttekt er gerð skulu markaðsleyfishafar:
 - a) leggja fram sannanir fyrir því að þeir hafi starfsfólk, kerfi og aðstöðu til að uppfylla lyfjagátarskuldbindingar sínar og að þeir séu ávallt undirbúnir fyrir eftirlitsúttektir,
 - b) leggja fram sannanir tengdar sammingsbundnu fyrirkomulagi sínu, þ.m.t. skýra lýsingu á hlutverkum og ábyrgð þriðju aðila sem er falið að sinna lyfjagátarstarfsemi í verktöku, og að gert sé ráð fyrir eftirlitsúttektum og úttektum á þeim,
 - c) sýna fram á að lyfjagátarkerfið sé í samræmi við löggjöf eða viðeigandi leiðbeiningar um lyfjagát,
 - d) leggja fram upplýsingar um stjórnun á áætluninni um aðgerðir til úrbóta og forvarna og sýna fram á virkni og framkvæmd breytingastjórnunar, ef hún er fyrir hendi.
5. Lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu kann að krefjast þess að markaðsleyfishafar sendi þeim áætlunina um aðgerðir til úrbóta og forvarna í samræmi við 2. mgr. 9. gr.

28. gr.

Gildistaka

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún kemur til framkvæmda frá og með 28. janúar 2022.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 2. ágúst 2021.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Ursula VON DER LEYEN

forseti.