

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2021/1281 DELLA COMMISSIONE**del 2 agosto 2021****recante modalità di applicazione del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la buona pratica di farmacovigilanza e il formato, il contenuto e la sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza per i medicinali veterinari****(Testo rilevante ai fini del SEE)**

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 77, paragrafo 6,

considerando quanto segue:

- (1) La buona pratica di farmacovigilanza dovrebbe riguardare tutte le attività concernenti la gestione della sicurezza dei medicinali veterinari autorizzati conformemente all'articolo 5 del regolamento (UE) 2019/6 o registrati conformemente all'articolo 86 di tale regolamento durante tutto il loro ciclo di vita. Il mancato rispetto degli obblighi di farmacovigilanza potrebbe avere un impatto potenzialmente grave sulla salute pubblica, sulla sanità animale e sull'ambiente.
- (2) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero rispettare la buona pratica di farmacovigilanza attuando un sistema di farmacovigilanza solido ed efficiente, sostenuto da un sistema di gestione della qualità di tutte le attività di farmacovigilanza, compreso un sistema di gestione dei rischi che contempli tutte le procedure e i processi necessari a ottimizzare l'uso sicuro dei rispettivi medicinali veterinari. Il sistema di gestione della qualità dovrebbe essere soggetto ad aggiornamenti periodici e a controlli effettuati mediante audit eseguiti a intervalli basati sui rischi e dovrebbe comprendere disposizioni volte all'individuazione di azioni correttive e preventive e alla gestione e documentazione delle corrispondenti modifiche di tali azioni.
- (3) Al fine di agevolare l'applicazione degli obblighi di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe mantenere la piena responsabilità di tutti gli obblighi di farmacovigilanza affidati a terzi.
- (4) In quanto parte importante del sistema di gestione della qualità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tutte le informazioni sui dati di farmacovigilanza, comprese le procedure standard, dovrebbero essere salvate e conservate in un sistema di gestione dei documenti. Il sistema di gestione dei documenti dovrebbe comprendere un sistema di gestione delle registrazioni per il trattamento dei dati sulla sicurezza.
- (5) La segnalazione di eventi avversi rimane la principale fonte di informazioni per il monitoraggio della sicurezza in seguito al rilascio dell'autorizzazione e fornisce la maggior parte dei dati per la valutazione del rapporto beneficio/rischio di un medicinale. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero registrare, entro 30 giorni, tutte le segnalazioni di eventi avversi raccolte in relazione a tutti i loro medicinali veterinari nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione, in modo da consentire l'analisi delle informazioni ricevute durante tutto il ciclo di vita di un medicinale.
- (6) Per armonizzare lo scambio di informazioni di farmacovigilanza dovrebbe essere utilizzata una terminologia standard nel settore della scienza medica, così da migliorare la coerenza dei dati correlati alla segnalazione di eventi avversi.

⁽¹⁾ GUL 4 del 7.1.2019, pag. 43.

- (7) Il calcolo dell'incidenza degli eventi avversi dovrebbe consentire il confronto tra medicinali o gruppi di medicinali differenti o tra diversi periodi di tempo in relazione allo stesso medicinale.
- (8) Il processo di gestione dei segnali dovrebbe permettere un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio di un medicinale veterinario. Esso dovrebbe pertanto costituire un elemento centrale del sistema di farmacovigilanza, consentendo l'adozione di misure opportune, conformemente all'articolo 77, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2019/6.
- (9) La comunicazione di informazioni sull'uso sicuro ed efficace dei medicinali veterinari dovrebbe favorirne un uso corretto e dovrebbe essere tenuta in considerazione durante l'intero processo di gestione dei rischi.
- (10) Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza dovrebbe contenere tutte le informazioni e i documenti pertinenti relativi alle attività di farmacovigilanza, comprese informazioni sui compiti affidati a terzi. Tali informazioni dovrebbero contribuire a un'adeguata pianificazione ed esecuzione di audit da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e alla supervisione delle attività di farmacovigilanza da parte della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza. Tali informazioni dovrebbero altresì permettere alle autorità competenti di verificare la conformità per quanto riguarda tutti gli aspetti del sistema.
- (11) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero compiere le azioni preparatorie necessarie, o provvedere affinché i soggetti terzi che svolgono attività di farmacovigilanza in relazione ai loro medicinali veterinari compiano le azioni preparatorie necessarie, per agevolare i controlli o le ispezioni da parte delle autorità nazionali competenti o dell'Agenzia europea per i medicinali.
- (12) Il presente regolamento dovrebbe applicarsi a decorrere dal 28 gennaio 2022, conformemente all'articolo 153, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6.
- (13) Le misure di cui alla presente decisione sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO 1

DISPOSIZIONI GENERALI E SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

Articolo 1

Definizioni

Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni seguenti:

- a) «sistema di gestione della qualità»: un sistema formalizzato che stabilisce processi, procedure e responsabilità globali per la realizzazione di politiche e obiettivi in materia di qualità, al fine di coordinare e indirizzare le attività di un'organizzazione e migliorarne costantemente l'efficacia e l'efficienza a tale riguardo;
- b) «indicatore di prestazione»: un'informazione raccolta a intervalli regolari per monitorare le prestazioni di un sistema;
- c) «segnale»: informazioni provenienti da una o più fonti, tra cui osservazioni ed esperimenti, indicanti un'associazione causale potenzialmente nuova, o un nuovo aspetto di un'associazione causale nota tra un intervento e un evento avverso o una serie di eventi avversi correlati, che si considera tale da giustificare ulteriori ricerche sulla possibile causalità.

*Articolo 2***Sistema di farmacovigilanza**

1. Il sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio istituito e mantenuto conformemente all'articolo 77, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6 soddisfa i requisiti di cui al presente regolamento.
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede affinché il sistema di farmacovigilanza:
 - a) sia pienamente funzionale;
 - b) sia soggetto a un sistema globale di gestione della qualità, a norma degli articoli da 4 a 9 del presente regolamento;
 - c) includa un sistema di gestione dei rischi che contempli tutte le procedure e i processi necessari a ottimizzare l'uso sicuro e a monitorare il rapporto beneficio/rischio dei rispettivi medicinali veterinari;
 - d) definisca chiaramente i ruoli, le responsabilità e i compiti demandati a tutte le parti coinvolte nel funzionamento del sistema;
 - e) preveda un adeguato controllo del sistema e garantisca che, ove necessario, possano essere apportate al sistema le modifiche necessarie a migliorarne il funzionamento;
 - f) sia documentato in modo chiaro e inequivocabile nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza di cui all'articolo 77, paragrafo 8, del regolamento (UE) 2019/6 abbia un controllo sufficiente sul sistema di farmacovigilanza al fine di promuovere, mantenere e migliorare la conformità all'articolo 78 di tale regolamento. Essi provvedono affinché sia predisposta una procedura adeguata per individuare e gestire eventuali conflitti di interessi concernenti la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza.
4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dispongono di sufficiente personale competente e adeguatamente qualificato e formato per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza.
5. Nell'espletamento delle mansioni loro affidate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tutte le persone coinvolte nelle procedure e nei processi del sistema di farmacovigilanza istituito per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza garantiscono il corretto funzionamento del sistema.
6. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono e documentano procedure di riserva per garantire la continuità operativa in relazione all'assolvimento degli obblighi di farmacovigilanza.
7. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio mantengono la piena responsabilità di tutti gli obblighi di farmacovigilanza affidati a terzi a norma del regolamento (UE) 2019/6 e del presente regolamento.

*Articolo 3***Persona qualificata responsabile della farmacovigilanza**

1. Le qualifiche e la formazione della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza di cui all'articolo 77, paragrafo 8, del regolamento (UE) 2019/6 comprendono un'esperienza documentata in materia di farmacovigilanza.
2. La persona qualificata responsabile della farmacovigilanza ha completato la formazione di veterinario conformemente all'articolo 38 della direttiva 2005/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ^(*). Nel caso in cui tale formazione non sia stata completata, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio provvedono affinché la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza sia assistita da un veterinario in maniera continuativa. Tale assistenza è debitamente documentata.

^(*) Direttiva 2005/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 settembre 2005, relativa al riconoscimento delle qualifiche professionali (GU L 255 del 30.9.2005, pag. 22).

CAPO 2

SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ*Articolo 4***Sistema di gestione della qualità della farmacovigilanza**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono e attuano un sistema di gestione della qualità adeguato ed efficace per lo svolgimento delle loro attività di farmacovigilanza.
2. Il sistema di gestione della qualità è descritto nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che il sistema di gestione della qualità comprenda politiche, processi e procedure dettagliati in materia di gestione dei documenti, formazione, audit e gestione delle modifiche concernenti le attività conformemente agli articoli da 5 a 9. Tali politiche, processi e procedure prevedono un riesame del sistema di gestione della qualità a intervalli regolari basati sui rischi, in funzione di criteri predefiniti.
4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che il sistema di gestione della qualità comprenda politiche, processi e procedure dettagliati per quanto riguarda il sistema di gestione delle registrazioni e la raccolta dei dati, conformemente agli articoli da 10 a 15, per le seguenti attività di farmacovigilanza:
 - a) registrazione iniziale di qualsiasi sospetto evento avverso;
 - b) raccolta di dati supplementari;
 - c) raccolta di segnalazioni di sospetti eventi avversi e di dati supplementari;
 - d) trattamento dei dati diverso da quelli di cui alle lettere da a) a c);
 - e) valutazione dei dati;
 - f) monitoraggio della qualità, dell'integrità e della completezza di tutte le informazioni registrate nel sistema di farmacovigilanza, comprese le informazioni trasmesse alla banca dati di farmacovigilanza dell'Unione, e gestione dei duplicati;
 - g) registrazione di qualsiasi evento avverso nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione;
 - h) archiviazione di tutti i documenti pertinenti.
5. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che il sistema di gestione della qualità comprenda politiche, processi e procedure dettagliati in materia di gestione dei rischi, monitoraggio del rapporto beneficio/rischio, gestione dei segnali e comunicazione a tutte le pertinenti parti interessate conformemente agli articoli da 16 a 20.
6. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che il sistema di gestione della qualità comprenda politiche, processi e procedure dettagliati per la gestione e la disponibilità del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza conformemente agli articoli 24 e 25.
7. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio definiscono chiaramente i ruoli e le responsabilità delle persone coinvolte nelle attività di farmacovigilanza e di documentazione conformemente ai paragrafi da 3 a 6 del presente articolo.
8. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono un sistema di gestione della qualità ricorrendo ai seguenti elementi:
 - a) pianificazione della qualità: istituzione di strutture, pianificazioni integrate e processi coerenti;
 - b) rispetto della qualità: assolvimento di compiti e responsabilità conformemente ai requisiti di qualità;
 - c) controllo e garanzia della qualità: monitoraggio e valutazione dell'efficacia dell'istituzione di strutture e processi e della loro attuazione;
 - d) miglioramenti della qualità: correzione e miglioramento delle strutture e dei processi, ove necessario.

*Articolo 5***Sistema di gestione dei documenti**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono e mantengono un sistema di gestione dei documenti volto a conservare tutti i documenti relativi alle attività di farmacovigilanza. Tali documenti sono archiviati e indicizzati affinché sia possibile avervi accesso in maniera accurata e agevole durante l'intero periodo di conservazione delle registrazioni.
2. I documenti sono soggetti, se del caso, al controllo della versione.
3. I documenti e i dati di farmacovigilanza relativi ai singoli medicinali veterinari autorizzati sono conservati fintanto che il medicinale è autorizzato e per i cinque anni seguenti la scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

*Articolo 6***Formazione**

1. Tutto il personale coinvolto nello svolgimento delle attività di farmacovigilanza riceve una formazione iniziale e continua in merito al proprio ruolo e alle proprie responsabilità in relazione alle attività di cui all'articolo 4, paragrafi da 3 a 6, comprese le attività relative alle prove cliniche, ai reclami tecnici sui medicinali, alle norme, alle vendite e alla commercializzazione.
2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio predispongono un sistema di gestione della formazione volto al mantenimento e allo sviluppo delle competenze del proprio personale. Nell'allegato IV, punto iv), del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza figurano informazioni sui piani e le registrazioni in materia di formazione in relazione alle attività di farmacovigilanza e un riferimento al sito in cui sono conservati.

*Articolo 7***Indicatori di prestazione**

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio utilizzano pertinenti indicatori di prestazione per monitorare costantemente lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza e l'esito delle misure di minimizzazione del rischio. Essi conservano un elenco di tali indicatori di prestazione, corredati del motivo per cui sono stati scelti e di una descrizione delle relative modalità d'uso, nell'allegato IV, punto iii), del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

*Articolo 8***Audit**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio eseguono audit del sistema di farmacovigilanza a intervalli regolari basati sui rischi, al fine di garantire che il sistema sia conforme ai requisiti di cui al presente regolamento e di accertarne l'efficacia. Gli audit sono pianificati in modo da contemplare tutte le attività di farmacovigilanza per un periodo definito e verificarne la conformità alle politiche, ai processi e alle procedure del sistema di gestione della qualità. Gli audit sono eseguiti da persone che non hanno implicazioni o responsabilità dirette nelle questioni o nei processi oggetto di audit.
2. I soggetti terzi incaricati di svolgere, in tutto o in parte, attività di farmacovigilanza per conto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o congiuntamente ad essi accettano di essere sottoposti ad audit da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o per loro conto.
3. Per l'esecuzione degli audit i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio elaborano un calendario basato sui rischi. Il processo di pianificazione basata sui rischi deve essere descritto e la motivazione a fondamento del calendario basato sui rischi deve essere documentata. Nell'allegato IV, punto ii), del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza figura un elenco degli audit programmati e completati, comprensivo delle risultanze critiche e di primaria importanza alle quali non è stato ancora dato seguito.

*Articolo 9***Azione correttiva e preventiva e gestione delle modifiche**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio predispongono un processo di gestione delle azioni correttive e preventive, al fine di attenuare eventuali deviazioni rilevate nell'ambito degli audit, delle attività operative quotidiane e delle risultanze delle ispezioni. Le relative azioni correttive e preventive adottate negli ultimi cinque anni devono essere documentate.
2. I piani d'azione correttivi e preventivi richiesti dall'autorità competente documentano per iscritto un processo efficace per affrontare sistematicamente e ridurre al minimo i rischi o le carenze individuati. Tali piani comprendono un'analisi delle cause di fondo, illustrano chiaramente le possibili misure correttive e preventive, definiscono le tempistiche di intervento e descrivono la comunicazione alle pertinenti parti interessate.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio monitorano e valutano l'efficacia delle azioni correttive e preventive. Ogni eventuale modifica correlata a tali azioni è soggetta a valutazione.
4. La gestione delle modifiche prevede un processo controllato di modifica, che comprende il monitoraggio e la documentazione dell'efficacia delle azioni correttive o preventive e la comunicazione alle pertinenti parti interessate.

CAPO 3

SISTEMA DI GESTIONE DELLE REGISTRAZIONI, RACCOLTA E MONITORAGGIO DEI DATI*Articolo 10***Sistema di gestione delle registrazioni**

1. Il sistema di gestione dei documenti di cui all'articolo 5 comprende un sistema di gestione delle registrazioni per la ricezione, la registrazione, la collazione e la valutazione delle informazioni sugli eventi avversi e per la registrazione delle informazioni sulla sicurezza.
2. La descrizione del sistema di gestione delle registrazioni di eventi avversi e delle informazioni sulla sicurezza di cui alla sezione D del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza comprende le seguenti informazioni:
 - a) tipo di sistema di gestione delle registrazioni utilizzato per le segnalazioni di eventi avversi, compreso il nome della banca dati utilizzata, se del caso;
 - b) sito in cui è conservato il sistema di gestione delle registrazioni;
 - c) descrizione della funzionalità del sistema di gestione delle registrazioni;
 - d) responsabilità operativa del personale responsabile del sistema di gestione delle registrazioni;
 - e) sintesi della valutazione della sua idoneità allo scopo.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono utilizzare la banca dati di farmacovigilanza dell'Unione come proprio sistema elettronico di gestione delle registrazioni di eventi avversi. In tal caso, la sezione D del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza indica che il sistema di gestione delle registrazioni utilizzato è la banca dati di farmacovigilanza dell'Unione.

*Articolo 11***Sospetti eventi avversi**

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio raccolgono e conservano registrazioni dettagliate di tutti i sospetti eventi avversi provenienti da tutte le fonti all'interno o all'esterno dell'Unione, conformemente all'articolo 77, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6. Tali registrazioni comprendono studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio e letteratura relativa ai loro medicinali veterinari, nonché sospetti eventi avversi correlati all'uso dei loro medicinali veterinari in condizioni non previste dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

*Articolo 12***Registrazione di eventi avversi**

1. Le informazioni relative a sospetti eventi avversi sono registrate e codificate secondo norme concordate a livello internazionale. La versione più recente delle norme deve essere utilizzata conformemente alle date di attuazione specificate.
2. Le registrazioni degli eventi avversi comprendono almeno gli elementi seguenti:
 - a) un informatore o una fonte identificabile (compreso il codice del paese);
 - b) informazioni dettagliate su animali, esseri umani o ambiente identificabili;
 - c) denominazioni del medicinale veterinario o per uso umano;
 - d) informazioni dettagliate sugli eventi avversi.
3. Se la denominazione del medicinale non è inclusa nella segnalazione iniziale della fonte primaria, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio compiono ragionevoli sforzi per apprendere la denominazione, o almeno parte della denominazione commerciale, del medicinale in questione. Se né la denominazione né le denominazioni commerciali sono note e non è possibile apprenderle, nel sistema di gestione delle registrazioni è registrato il nome delle sostanze attive.
4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio compiono, ove necessario, ragionevoli sforzi per richiedere ulteriori informazioni che consentano di effettuare ricerche sui sospetti eventi avversi, compresi i risultati di opportune prove diagnostiche, in modo da garantire la completezza dei dati relativi agli eventi avversi segnalati.

*Articolo 13***Registrazione degli eventi avversi nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano gli eventi avversi nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione.
2. Per registrare informazioni non codificate nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione, comprese informazioni relative agli eventi avversi che hanno origine al di fuori dell'Unione, è utilizzata una lingua di uso comunemente utilizzata nel settore della scienza medica.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio monitorano regolarmente la letteratura scientifica al fine di individuare possibili eventi avversi riguardanti i loro medicinali veterinari. Le modalità di monitoraggio della letteratura e la frequenza con cui viene effettuato tale monitoraggio tengono conto dell'approccio basato sui rischi. Tali modalità riguardano almeno i seguenti aspetti: sostanza attiva, tipo di medicinale, stabilità del numero e dell'incidenza delle segnalazioni rilevate durante il periodo di commercializzazione e stabilità del profilo di farmacovigilanza.

*Articolo 14***Fornitura di dati supplementari**

1. Per consentire un'analisi globale delle segnalazioni di eventi avversi provenienti da paesi terzi, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano nella banca dati dei medicinali dell'Unione le denominazioni e i corrispondenti numeri di autorizzazione dello stesso medicinale o, se lo stesso medicinale non è autorizzato nell'Unione, di un medicinale simile autorizzato nell'Unione, conformemente alle definizioni contenute nell'orientamento n. 24 della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei medicinali veterinari (VICH) ^(?). I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio aggiornano le informazioni quando necessario.
2. Il numero totale degli animali che manifestano un evento avverso durante un determinato periodo di tempo, moltiplicato per 100 e diviso per una stima del numero degli animali trattati durante tale periodo, fornisce l'incidenza degli eventi avversi segnalati. Per calcolare il numero stimato degli animali trattati a partire dalle informazioni sul volume delle vendite richieste a norma dell'articolo 58, paragrafo 12, del regolamento (UE) 2019/6, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio individuano e trasmettono alla banca dati dei medicinali dell'Unione un fattore per ciascuno dei loro medicinali veterinari in funzione del paese, delle specie di destinazione e della dimensione della confezione. In

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

base alla posologia del medicinale, il fattore determina quanti animali possono essere trattati con una confezione di una determinata dimensione, indipendentemente dalla formulazione. Per calcolare l'incidenza delle segnalazioni di eventi avversi provenienti da paesi terzi attraverso il numero stimato degli animali trattati, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio forniscono informazioni sul volume delle vendite per ciascuno dei loro medicinali veterinari, combinato per tutti i paesi terzi in funzione delle specie di destinazione, e in relazione a confezioni della stessa dimensione o di dimensioni comparabili.

3. L'Agenzia pubblica orientamenti sulla formula matematica per il calcolo del fattore. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza le proprie ipotesi sulla distribuzione delle vendite in funzione di ciascuna specie di destinazione e di ciascun regime di trattamento per singola specie di destinazione, da essi utilizzate per il calcolo del fattore. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio aggiornano il fattore quando necessario.

Articolo 15

Studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio

1. Gli studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio possono essere effettuati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di propria iniziativa o sono effettuati dagli stessi su richiesta di un'autorità competente o dell'Agenzia conformemente all'articolo 76, paragrafi 3 e 4, del regolamento (UE) 2019/6.

2. Gli studi di sorveglianza volontari successivi all'immissione in commercio sono notificati alla pertinente autorità competente o all'Agenzia subito dopo il loro avvio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta il protocollo e la relazione finale all'autorità competente o all'Agenzia, a seconda dei casi, entro un anno dal completamento della raccolta dei dati.

3. Per quanto riguarda gli studi di sorveglianza successivi all'immissione in commercio richiesti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sottopone il progetto di protocollo dello studio all'approvazione dell'autorità competente o dell'Agenzia che ha richiesto lo studio, a seconda dei casi, al più tardi due mesi prima dell'esecuzione della prova.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa l'autorità competente del territorio in cui è effettuato lo studio di sorveglianza successivo all'immissione in commercio, se lo studio non è stato richiesto da tale autorità competente.

5. Dopo il completamento dello studio il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta il protocollo dello studio, la sintesi della relazione finale dello studio e la relazione finale dello studio all'autorità competente o all'Agenzia che ha richiesto lo studio di sorveglianza successivo all'immissione in commercio, a seconda dei casi, e all'autorità competente del territorio in cui lo studio è stato effettuato.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta tutti i documenti pertinenti in una lingua comunemente utilizzata nel settore della scienza medica, ad eccezione degli studi riguardanti medicinali veterinari autorizzati in un solo Stato membro. Per tali studi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce una traduzione del titolo, la sintesi del protocollo dello studio e una sintesi della relazione finale dello studio in una lingua comunemente utilizzata nel settore della scienza medica.

7. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che tutte le informazioni relative allo studio siano trattate e conservate in modo da poter essere correttamente comunicate, interpretate e verificate. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che l'insieme di dati analitici e i programmi statistici utilizzati per generare i dati contenuti nella relazione finale dello studio siano conservati elettronicamente e siano disponibili per audit e ispezioni su richiesta dell'autorità competente o dell'Agenzia, a seconda dei casi.

*Articolo 16***Sistema di gestione dei rischi**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che il sistema di farmacovigilanza comprenda un sistema di gestione dei rischi che consenta di adottare misure adeguate per ridurre al minimo i rischi individuati, ove necessario.
2. Il sistema di gestione dei rischi comprende un processo per il monitoraggio del rapporto beneficio/rischio dei medicinali e per la gestione dei segnali. Inoltre comprende un sistema di comunicazione conformemente all'articolo 20.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono una valutazione continua e documentano le misure di gestione dei rischi e l'esito delle misure di minimizzazione dei rischi nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

*Articolo 17***Processo di gestione dei segnali**

1. Il processo di gestione dei segnali comprende almeno processi di farmacovigilanza per il rilevamento dei segnali, la definizione delle priorità, la convalida, la valutazione e la documentazione degli esiti.
2. Se i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono responsabili dello stesso medicinale veterinario o di un medicinale veterinario simile —conformemente alle definizioni contenute nell'orientamento n. 24 della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei medicinali veterinari (VICH) (*) — che è stato autorizzato in diversi Stati membri attraverso diverse procedure di autorizzazione, il processo di gestione dei segnali può essere eseguito a livello di sostanza attiva per tutti i medicinali combinati.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano la gestione dei segnali utilizzando un approccio basato sui rischi e monitorano i dati con una frequenza proporzionata al rischio individuato. L'approccio basato sui rischi tiene conto dei seguenti aspetti: tipo di medicinale, periodo di permanenza sul mercato e stabilità del profilo di farmacovigilanza, rischi identificati e potenziali e necessità di informazioni supplementari. Per determinare la metodologia, la portata e la frequenza del processo di gestione dei segnali si applica l'approccio basato sui rischi e deve esserne documentata la motivazione.
4. La valutazione dei segnali analizza e valuta il potenziale impatto di un segnale sul rapporto beneficio/rischio di un medicinale e consente un confronto relativo tra diversi medicinali o gruppi di medicinali, comprese un'analisi a livello di sostanza attiva e analisi stratificate.
5. L'Agenzia pubblica orientamenti sulle migliori pratiche per la gestione dei segnali.
6. L'esito del processo di gestione dei segnali deve essere registrato e la motivazione deve essere prontamente consultabile in caso di ispezione.
7. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano con cadenza annuale almeno un'analisi di rilevamento dei segnali per ciascuna delle loro sostanze attive o per ciascuno dei loro medicinali nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione.
8. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che utilizzano la banca dati di farmacovigilanza dell'Unione come proprio sistema di gestione delle registrazioni delle segnalazioni di eventi avversi effettuano la gestione dei segnali nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione.
9. Qualora non utilizzino la banca dati di farmacovigilanza dell'Unione per la gestione dei segnali, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che il loro sistema di gestione delle registrazioni delle segnalazioni di eventi avversi contenga tutte le segnalazioni di eventi avversi di cui sono responsabili. In particolare, essi provvedono affinché le segnalazioni di eventi avversi riguardanti i loro medicinali veterinari che sono state trasmesse alla banca dati di farmacovigilanza dell'Unione da altre fonti siano registrate nella loro banca dati.

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

Articolo 18

Monitoraggio del rapporto beneficio/rischio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio monitorano costantemente il rapporto beneficio/rischio dei loro medicinali alla luce di tutte le informazioni rese disponibili dai veterinari, da altri professionisti del settore sanitario, dal pubblico, delle segnalazioni di eventi avversi da parte di altri titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio o di autorità competenti registrate nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione, nonché della letteratura scientifica.
2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio monitorano costantemente il rapporto beneficio/rischio e adottano le misure di minimizzazione del rischio necessarie a ottimizzare l'uso sicuro dei loro medicinali veterinari.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio prendono in considerazione il potenziale impatto di ciascun evento avverso sul rapporto beneficio/rischio dei loro medicinali, fatto salvo il caso in cui non vi sia alcun nesso causale tra i loro medicinali e l'evento avverso.

Articolo 19

Conclusione sul rapporto beneficio/rischio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano annualmente una conclusione sul rapporto beneficio/rischio per ciascuno dei loro medicinali nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione e confermano che il processo di gestione dei segnali è stato eseguito.
2. L'esito del processo di gestione dei segnali è incluso nella conclusione di cui al paragrafo 1 se sono stati individuati uno o più nuovi segnali convalidati relativi a termini di rilevanza medica contenuti nel dizionario VedDRA (*Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities*), anche se non si ritiene necessaria alcuna azione ulteriore. La conclusione spiega se il rapporto beneficio/rischio è ancora ritenuto favorevole e se si reputano necessarie eventuali azioni volte a migliorare tale rapporto.
3. Quando i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio individuano un nuovo rischio o un cambiamento del rapporto beneficio/rischio di uno dei loro medicinali, nella banca dati di farmacovigilanza dell'Unione sono registrate una sintesi dell'analisi e una conclusione sul rapporto beneficio/rischio. Tale registrazione è effettuata conformemente alle tempistiche stabilite all'articolo 81, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2019/6 ed è notificata all'autorità competente o all'Agenzia, a seconda dei casi.

Articolo 20

Comunicazione

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio predispongono un piano di comunicazione globale che individui le pertinenti parti interessate nell'Unione, compresi veterinari, altri professionisti del settore sanitario, acquirenti e il pubblico. In caso di preoccupazioni urgenti in materia di sicurezza, il piano di comunicazione delinea l'approccio da adottare per comunicare tempestivamente le preoccupazioni derivanti dai dati di farmacovigilanza o correlate ad altre informazioni pertinenti in materia di farmacovigilanza.
2. Il piano di comunicazione contiene informazioni sulle modalità con cui i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio:
 - a) individuano il pubblico di destinazione;
 - b) individuano mezzi efficaci per comunicare con il pubblico di destinazione previsto;
 - c) individuano gli obiettivi specifici della comunicazione;
 - d) definiscono un calendario per la comunicazione;
 - e) garantiscono la pertinenza e la chiarezza delle informazioni comunicate al pubblico di destinazione;
 - f) individuano e coordinano tutte le parti interessate coinvolte nella comunicazione;
 - g) notificano preventivamente o simultaneamente all'autorità competente o all'Agenzia, a seconda dei casi, qualsiasi comunicazione al pubblico di informazioni di farmacovigilanza, conformemente all'articolo 77, paragrafo 11, del regolamento (UE) 2019/6;
 - h) misurano l'efficacia della comunicazione.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio utilizzano la rete per l'elaborazione dei dati della banca dati di farmacovigilanza dell'Unione per la trasmissione di messaggi di allerta relativi ai dati di farmacovigilanza.

CAPO 4

FASCICOLO DI RIFERIMENTO DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

Articolo 21

Requisiti generali concernenti il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza

1. Le informazioni da includere nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza a norma dell'articolo 77, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2019/6 sono accurate e rispecchiano il sistema di farmacovigilanza istituito.
2. Gli accordi contrattuali tra i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e soggetti terzi in relazione ad attività di farmacovigilanza sono chiaramente documentati, precisati e aggiornati.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono utilizzare, se del caso, sistemi di farmacovigilanza distinti per le diverse categorie di medicinali veterinari. Ciascuno di tali sistemi è descritto in un distinto fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

Articolo 22

Contenuto e struttura del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza

1. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza consta di una parte principale che descrive il sistema di farmacovigilanza e di allegati contenenti informazioni dettagliate.
2. Nella parte principale del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza figurano le seguenti sezioni:
 - a) la sezione A, contenente informazioni generali sul fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza:
 - i) numero di identificazione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
 - ii) sito in cui è conservato il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza ai fini delle ispezioni di farmacovigilanza conformemente all'articolo 126, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2019/6;
 - b) la sezione B, contenente informazioni sulla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza, del veterinario assistente e delle procedure di riserva correlate:
 - i) informazioni sulla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza, compresi il nome, le informazioni di contatto e una dichiarazione firmata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dalla persona qualificata in cui si attesta che la persona qualificata dispone dei mezzi necessari per assolvere i compiti e le responsabilità previsti dal regolamento (UE) 2019/6;
 - ii) documentazione relativa agli accordi presi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito al veterinario assistente di cui all'articolo 3, paragrafo 2, se del caso, comprese le informazioni di contatto;
 - iii) descrizione delle procedure di riserva che si applicano in assenza della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza o del veterinario che assiste la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza a norma dell'articolo 2, paragrafo 6;
 - c) la sezione C, contenente informazioni sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
 - i) descrizione dettagliata della struttura organizzativa del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresa l'indicazione dell'eventuale società madre o dell'eventuale gruppo di società collegate;
 - ii) posizione della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza all'interno dell'organizzazione;

- d) la sezione D, contenente una descrizione del sistema di gestione dei documenti di cui all'articolo 5, compreso il sistema di gestione delle registrazioni di eventi avversi di cui all'articolo 10;
 - e) la sezione E, contenente una descrizione del sistema di gestione della qualità delle attività di farmacovigilanza, compresi tutti gli elementi seguenti:
 - i) descrizione dei processi utilizzati per le attività di farmacovigilanza di cui all'articolo 4, paragrafi 3, 4, 5 e 6;
 - ii) descrizione del sistema di gestione della formazione di cui all'articolo 6, paragrafo 2;
 - iii) descrizione del sistema utilizzato per documentare o archiviare le informazioni di cui all'articolo 5, paragrafo 2;
 - iv) descrizione del sistema di monitoraggio delle prestazioni del sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 7;
 - v) descrizione delle responsabilità per gli audit di garanzia della qualità del sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 8, compresi, se del caso, gli audit sui subappaltatori;
 - vi) elenco di audit associati a risultanze critiche o di primaria importanza alle quali non è stato ancora dato seguito;
 - vii) descrizione della gestione del piano d'azione correttivo e preventivo e della gestione delle modifiche di cui all'articolo 9;
 - f) la sezione F, contenente una descrizione degli accordi contrattuali tra i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e soggetti terzi in relazione ad attività di farmacovigilanza, se del caso.
3. Nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza figurano i seguenti allegati:
- a) allegato I: un registro in cui sono annotate tutte le modifiche apportate alla parte principale del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
 - b) allegato II: informazioni supplementari sulla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza, del veterinario assistente e delle procedure di riserva correlate:
 - i) curriculum vitae comprendente informazioni sulle qualifiche e sulla formazione della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza di cui all'articolo 3, paragrafo 1, e, se del caso, del veterinario assistente di cui all'articolo 3, paragrafo 2;
 - ii) descrizione dei compiti e delle responsabilità della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza;
 - iii) prova attestante la registrazione nella banca dati di farmacovigilanza;
 - iv) elenco delle attività di farmacovigilanza che sono state delegate dalla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza a soggetti terzi;
 - c) allegato III: informazioni supplementari sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
 - i) elenco di tutti i medicinali veterinari contemplati dal fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, comprendente la denominazione comune internazionale (DCI) delle sostanze attive, se del caso, gli Stati membri in cui il medicinale è autorizzato o registrato, il tipo di procedura di autorizzazione e i numeri di autorizzazione in ciascuno Stato membro in cui il medicinale è autorizzato;
 - ii) elenco dei numeri di identificazione di altri fascicoli di riferimento del sistema di farmacovigilanza detenuti dallo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se del caso;
 - iii) elenco dei rappresentanti locali o regionali ai fini del ricevimento delle segnalazioni di sospetti eventi avversi, compresi le loro informazioni di contatto, le loro responsabilità e i loro territori, se del caso;
 - iv) elenco dei siti in cui si svolgono le attività di farmacovigilanza di cui all'articolo 4, paragrafi 3, 4, 5 e 6;
 - d) allegato IV: ulteriori dettagli sul sistema di gestione della qualità:
 - i) elenco dei documenti, delle politiche, delle procedure e dei processi utilizzati per le attività di farmacovigilanza di cui all'articolo 4, paragrafi 3, 4, 5 e 6;

- ii) elenco di tutti gli audit programmati e completati, comprese le risultanze critiche e di primaria importanza alle quali non è stato ancora dato seguito;
 - iii) elenco degli indicatori di prestazione e relative modalità di utilizzo, a norma dell'articolo 7, se del caso;
 - iv) informazioni sui piani e le registrazioni in materia di formazione di cui all'articolo 6, paragrafo 2;
 - v) metodologia di calcolo del fattore di cui all'articolo 14, paragrafo 2;
 - vi) elenco delle misure di gestione dei rischi ed esiti delle misure di minimizzazione del rischio;
- e) allegato V: ulteriori informazioni sugli accordi contrattuali tra i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e soggetti terzi in relazione ad attività di farmacovigilanza:
- i) elenco delle attività o dei servizi subappaltati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di ottemperare a obblighi di farmacovigilanza e informazioni sui subappaltatori di tali attività o servizi, compresi il loro nome e indirizzo, se del caso;
 - ii) elenco dei compiti della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza di cui all'articolo 78 del regolamento (UE) 2019/6 che sono stati totalmente o parzialmente esternalizzati e informazioni sui subappaltatori di tali attività o servizi, compresi il loro nome e indirizzo, se del caso;
 - iii) elenco dei contratti e degli accordi esistenti con soggetti terzi, se del caso, comprendente i medicinali e i territori interessati.
4. Se del caso, le informazioni possono essere fornite sotto forma di grafici o diagrammi di flusso.

Articolo 23

Sintesi

La sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza comprende le seguenti informazioni:

- a) il numero di identificazione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
- b) il sito in cui è conservato il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
- c) il nome, le informazioni di contatto e la sede di attività della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza;
- d) la dichiarazione firmata di cui all'articolo 22, paragrafo 2, lettera b), punto i);
- e) il tipo di sistema di gestione delle registrazioni utilizzato per le segnalazioni di eventi avversi, compreso il nome della banca dati, se del caso.

Articolo 24

Gestione

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengono aggiornato il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e lo rivedono, ove necessario, per tenere conto dell'esperienza acquisita e dei progressi tecnici e scientifici.
2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio provvedono affinché la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza abbia un accesso permanente al fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza ai fini dell'espletamento dei compiti di cui all'articolo 78 del regolamento (UE) 2019/6.
3. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è soggetto al controllo della versione e riporta la data dell'ultimo aggiornamento.
4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio annotano in un registro qualsiasi modifica apportata al contenuto della parte principale del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza negli ultimi cinque anni. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio annotano nel registro la sezione modificata, il tipo di modifica, la data, il responsabile e, se del caso, il motivo della modifica.

5. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano, su richiesta, una copia del registro o della parte richiesta del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza alle autorità competenti o all'Agenzia, a seconda dei casi, entro sette giorni.
6. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio notificano alla pertinente autorità competente o all'Agenzia qualsiasi modifica delle informazioni fornite nella sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, presentando una variazione conformemente all'articolo 61 del regolamento (UE) 2019/6.
7. A seguito della dismissione formale del sistema descritto nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ne conservano una versione elettronica per cinque anni.

Articolo 25

Conservazione e disponibilità

1. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è conservato nell'Unione, nel sito in cui si svolgono le principali attività di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o nel sito in cui opera la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza.
2. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza può essere conservato o reso disponibile in formato elettronico. I supporti utilizzati per la conservazione o la messa a disposizione permettono di effettuare ricerche al loro interno e rimangono leggibili nel corso del tempo.
3. Su richiesta, una copia stampata del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza predisposto conformemente all'articolo 22, paragrafi 2 e 3, o di parti di esso, è resa disponibile a fini di audit e ispezioni. La copia stampata o la parte richiesta è completa e leggibile.
4. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è permanentemente e immediatamente disponibile in caso di ispezione nel sito in cui è conservato. Se il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è conservato in formato elettronico, è sufficiente che i dati memorizzati in formato elettronico siano direttamente accessibili.

CAPO 5

CONTROLLI E ISPEZIONI DELLE AUTORITÀ COMPETENTI

Articolo 26

Controlli

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono preparati a eventuali controlli conformemente all'articolo 123 del regolamento (UE) 2019/6 e provvedono affinché anche i seguenti soggetti siano preparati a tali controlli:
 - a) la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza di cui all'articolo 77, paragrafo 8, del regolamento (UE) 2019/6; e
 - b) i relativi rappresentanti responsabili delle segnalazioni di eventi avversi conformemente all'articolo 14, paragrafo 1, lettere a) e l), e all'articolo 77, paragrafo 3, del regolamento (UE) 2019/6;
 - c) qualsiasi altra persona fisica o giuridica che svolga, in tutto o in parte, attività di farmacovigilanza per conto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o congiuntamente ad essi.
2. Le ispezioni di farmacovigilanza effettuate conformemente all'articolo 123, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2019/6 possono essere eseguite in loco o a distanza.

*Articolo 27***Ispezioni di farmacovigilanza**

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono preparati a eventuali ispezioni del loro sistema di farmacovigilanza e del relativo fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza conformemente all'articolo 123, paragrafo 6, e all'articolo 126 del regolamento (UE) 2019/6 e provvedono affinché anche i soggetti di cui all'articolo 26, paragrafo 1, siano preparati a tali ispezioni.
2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere ispezionati nel sito in cui è conservato il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza o in qualsiasi altro sito di attività dei soggetti ispezionati conformemente al paragrafo 1. Per quanto riguarda i soggetti terzi che svolgono attività di farmacovigilanza, il sito da ispezionare può essere ubicato all'interno o all'esterno dell'Unione.
3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio forniscono le informazioni necessarie richieste dalle autorità competenti o dall'Agenzia conformemente all'articolo 79, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2019/6 per le ispezioni in loco o a distanza.
4. Le ispezioni di farmacovigilanza possono consistere in ispezioni di routine o ispezioni mirate; possono essere ispezioni specifiche per medicinale o ispezioni del sistema generale di farmacovigilanza. In caso di ispezione, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio:
 - a) presentano prove atte a dimostrare che dispongono di personale, sistemi e strutture adeguati a ottemperare ai loro obblighi di farmacovigilanza e che sono preparati a eventuali ispezioni in qualsiasi momento;
 - b) presentano prove riguardanti i loro accordi contrattuali, comprese una chiara descrizione dei ruoli e delle responsabilità dei soggetti terzi cui sono subappaltate attività di farmacovigilanza e disposizioni per sottoporli a ispezioni e audit;
 - c) dimostrano che il sistema di farmacovigilanza è conforme alla legislazione o ai pertinenti orientamenti in materia di farmacovigilanza;
 - d) forniscono informazioni sulla gestione del piano d'azione correttivo e preventivo e dimostrano la funzionalità e l'attuazione di qualsiasi gestione delle modifiche.
5. L'autorità competente o l'Agenzia può chiedere ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di comunicare il piano d'azione correttivo e preventivo conformemente all'articolo 9, paragrafo 2.

*Articolo 28***Entrata in vigore**

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

Esso si applica a decorrere dal 28 gennaio 2022.

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

Fatto a Bruxelles, il 2 agosto 2021

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN
