



REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2025/1466 DE LA COMISIÓN

de 22 de julio de 2025

por el que se modifica el Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012, sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos de la Unión para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos ⁽¹⁾, y en particular su artículo 87 *bis*,

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽²⁾, y en particular su artículo 108,

Considerando lo siguiente:

- (1) El Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012 de la Comisión ⁽³⁾ establece determinadas medidas de ejecución para la realización de actividades de farmacovigilancia. A la luz de la experiencia práctica en la aplicación de dicho Reglamento de Ejecución, el progreso técnico y científico y la armonización internacional en materia de farmacovigilancia, procede revisarlo, garantizando el mismo nivel de protección de la salud pública.
- (2) El Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012 establece, entre otras cosas, el contenido del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. A fin de evitar cargas administrativas innecesarias para los solicitantes y las autoridades competentes, solo deben documentarse en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia los desvíos significativos de los procedimientos de farmacovigilancia, su repercusión y su gestión hasta que queden resueltos.
- (3) Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán subcontratar a terceros, por ejemplo a proveedores de servicios especializados, determinadas actividades del sistema de farmacovigilancia. Cuando el titular de una autorización de comercialización haya subcontratado las tareas de farmacovigilancia a un tercero (o cuando este tercero las haya subcontratado a otro tercero), deben documentarse claramente los acuerdos de delegación, las responsabilidades de cada parte y los acuerdos de auditoría e inspección. Los terceros deben acordar ser auditados por los titulares de autorizaciones de comercialización, o en nombre de estos, e inspeccionados por las autoridades competentes para garantizar y verificar el cumplimiento de todos los aspectos del sistema de farmacovigilancia.
- (4) Los titulares de autorizaciones de comercialización deben establecer sistemas de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia de conformidad con el artículo 8, apartado 1, del Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012. Con arreglo al artículo 13 de dicho Reglamento, dichos sistemas de calidad deben auditarse. A fin de garantizar unas auditorías más eficientes, el contenido de estas debe definirse con más detalle en el presente Reglamento. El tercero subcontratado para realizar total o parcialmente tareas de farmacovigilancia en nombre de los titulares de autorizaciones de comercialización, o en colaboración con estos, debe ser auditado por el titular de la autorización de comercialización, o en nombre de este, y puede ser inspeccionado por las autoridades competentes, independientemente de que esta obligación se mencione o no en el subcontrato. Es importante que los subcontratistas tengan claras sus obligaciones, que deben establecerse en el subcontrato, pero las deficiencias de un subcontrato no deben afectar a la realización de auditorías e inspecciones.

⁽¹⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>.

⁽²⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.

⁽³⁾ Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012 de la Comisión, de 19 de junio de 2012, sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 159 de 20.6.2012, p. 5, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

- (5) La base de datos Eudravigilance es el sistema de gestión y análisis de la información sobre reacciones adversas a medicamentos autorizados u objeto de estudio en ensayos clínicos. La Agencia Europea de Medicamentos («Agencia») y las autoridades nacionales competentes realizan un seguimiento continuo de los datos de la base de datos Eudravigilance. También tienen acceso a la base de datos los titulares de autorizaciones de comercialización en la medida necesaria para cumplir sus obligaciones de farmacovigilancia. Sobre la base de la experiencia adquirida a través del seguimiento de los datos de la base de datos Eudravigilance por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización, deben aclararse los requisitos para los titulares de autorizaciones de comercialización, incluidos los requisitos para la validación de la señal y la posterior notificación a la Agencia y a las autoridades nacionales competentes.
- (6) A fin de facilitar la interoperabilidad de los sistemas, evitar la duplicación de las actividades de codificación relativas a la misma información y facilitar el intercambio de información, el presente Reglamento tiene en cuenta la evolución de las normas internacionales utilizadas por los titulares de autorizaciones de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia para la realización de actividades de farmacovigilancia, así como la necesidad de determinadas actualizaciones terminológicas.
- (7) Las sospechas de reacciones adversas a un medicamento se notifican a la base de datos Eudravigilance mediante informes de seguridad de casos individuales. Los informes deben ser lo más completos posible, pero, para garantizar cierta normalización de los informes, deben aplicarse requisitos mínimos de información en todos los casos.
- (8) Para mejorar las referencias bibliográficas en los informes de seguridad de casos individuales, los Estados miembros y los titulares de autorizaciones de comercialización deben proporcionar el identificador digital de objetos (DOI), si está disponible, al notificar presuntas reacciones adversas.
- (9) Con el fin de aclarar y reforzar el contenido del informe periódico actualizado en materia de seguridad, dicho informe debe incluir actualizaciones sobre la aplicación de medidas de minimización de riesgos.
- (10) Si las autoridades nacionales competentes, la Agencia o la Comisión tienen dudas sobre la seguridad de un medicamento, podrán obligar al titular de una autorización de comercialización a comenzar, gestionar y financiar estudios observacionales de seguridad posteriores a la autorización. Para que sean transparentes, el titular de la autorización de comercialización debe incluir dichos estudios en el registro electrónico de estudios posteriores a la autorización mantenido por la Agencia.
- (11) Procede, por tanto, modificar el Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012 en consecuencia.
- (12) Las medidas previstas en la presente Decisión se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos de uso humano.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

El Reglamento de Ejecución (UE) n.º 520/2012 se modifica como sigue:

- 1) En el artículo 2, el punto 2 se sustituye por el texto siguiente:
 - «2) Una descripción de la estructura organizativa del titular de la autorización de comercialización, con indicación de los emplazamientos en los que realiza las siguientes actividades de farmacovigilancia: recepción de informes de seguridad de casos individuales, evaluación, introducción de casos en la base de datos de seguridad, elaboración del informe periódico actualizado en materia de seguridad, detección y análisis de las señales, preparación, aplicación y mantenimiento de un plan de gestión de riesgos, gestión de los estudios previos y posteriores a la autorización y gestión de las modificaciones de seguridad de los términos de una autorización de comercialización.»
- 2) En el artículo 4, el apartado 3 se sustituye por el texto siguiente:
 - «3. «Todo desvío significativo o crítico de los procedimientos de farmacovigilancia, su repercusión y su gestión se documentará en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia hasta que quede resuelto.»

- 3) En el artículo 6 se añaden los apartados 3 y 4 siguientes:
- «3. Sin perjuicio de lo dispuesto en la segunda frase del apartado 1 y en el artículo 11, apartado 2, el titular de la autorización de comercialización incluirá en los subcontratos los siguientes elementos:
- una descripción clara de las funciones y responsabilidades de los terceros a los que se subcontratan actividades de farmacovigilancia;
 - la obligación de los terceros de intercambiar con el titular de la autorización de comercialización datos de seguridad y el método de intercambio de datos de seguridad, si procede;
 - disposiciones para el proceso de inspección y auditoría de los terceros;
 - la obligación de los terceros de aceptar ser auditados por el titular de la autorización de comercialización, o en nombre de este, e inspeccionados por las autoridades competentes.

El presente apartado se aplicará *mutatis mutandis* a los terceros que subcontraten las tareas que les haya subcontratado el titular de la autorización de comercialización.

4. Los terceros no subcontratarán ninguna tarea de farmacovigilancia que les haya encomendado el titular de la autorización de comercialización sin la autorización por escrito del titular de la autorización de comercialización.».
- 4) En el artículo 11, apartado 1, la letra d) se sustituye por el texto siguiente:
- «d) la calidad, integridad y exhaustividad de la información presentada sobre los riesgos de los medicamentos, incluidos los procesos destinados a evitar duplicidades;».
- 5) El artículo 13 se modifica como sigue:
- el apartado 1 se sustituye por el texto siguiente:

«1. Los titulares de autorizaciones de comercialización realizarán auditorías del sistema de calidad basadas en el riesgo a intervalos regulares para verificar que se ajusta a los requisitos establecidos en los artículos 8, 10, 11 y 12, así como para determinar su eficacia. Las auditorías, ya sea de manera individual o en su conjunto, abarcarán todas las actividades de farmacovigilancia durante un período determinado y verificarán la conformidad de dichas actividades con las políticas, los procesos y los procedimientos del sistema de calidad. Realizarán las auditorías personas sin implicación directa ni responsabilidades en los asuntos o procesos auditados.»;
 - se inserta el apartado 1 bis siguiente:

«1 bis. Cualquier tercero subcontratado para llevar a cabo tareas de farmacovigilancia, en su totalidad o en parte, en nombre de los titulares de autorizaciones de comercialización o junto con ellos, será auditado por los titulares de autorizaciones de comercialización o en su nombre, teniendo en cuenta el riesgo de la actividad subcontratada, y podrá ser inspeccionado por las autoridades competentes, incluso si la obligación prevista en el artículo 6, apartado 3, aún no se ha incluido en el subcontrato.».
- 6) En el artículo 17, el apartado 1 se sustituye por el texto siguiente:
- «1. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia realizarán auditorías del sistema de calidad basadas en el riesgo a intervalos regulares con arreglo a una metodología común para verificar que se ajusta a los requisitos establecidos en los artículos 8, 14, 15 y 16, así como para determinar su eficacia. Las auditorías abarcarán un período determinado y verificarán la conformidad de las actividades de farmacovigilancia pertinentes afectadas por la auditoría con las políticas, procesos y procedimientos del sistema de calidad.».
- 7) En el artículo 18, los apartados 2 y 3 se sustituyen por el texto siguiente:
- «2. Los titulares de una autorización de comercialización realizarán el seguimiento de los datos de Eudravigilance y los utilizarán junto con los datos de otras fuentes disponibles.
3. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia garantizarán que se realiza un seguimiento continuo de la base de datos Eudravigilance, con una frecuencia proporcional a los riesgos detectados, a los riesgos potenciales y a la necesidad de información adicional.».
- 8) En el artículo 19, apartado 1, el párrafo tercero se sustituye por el texto siguiente:
- «A efectos del seguimiento de los datos de la base de datos Eudravigilance, solo se considerarán las señales relacionadas con una presunta reacción adversa.».
- 9) En el artículo 21 se suprime el apartado 2.

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

«3. Cuando se considere que es necesario seguir analizando una señal validada por una autoridad nacional competente o por la Agencia, esto se confirmará lo antes posible y a más tardar treinta días después de la recepción de la información, del siguiente modo:

- a) cuando la señal se refiera a un medicamento autorizado de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, podrá confirmarla la autoridad competente del Estado miembro en el que se comercialice el medicamento, o la del Estado miembro designado como principal responsable o corresponsable con arreglo al artículo 22, apartado 1;
- b) cuando la señal se refiera a un medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004, deberá confirmarla la Agencia, en colaboración con los Estados miembros.

Al analizar la señal validada, las autoridades nacionales competentes y la Agencia podrán tener en cuenta otras informaciones disponibles sobre el medicamento.

Si la validez de la señal no se confirma, se prestará una atención especial a las señales no confirmadas relativas a un medicamento, en caso de que surjan más adelante nuevas señales relacionadas con el mismo medicamento.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3, las autoridades nacionales competentes y la Agencia validarán y confirmarán cualquier señal que hayan detectado en el seguimiento continuo de Eudravigilance.».

11) En el artículo 23, el párrafo segundo se sustituye por el texto siguiente:

«La Agencia proporcionará asimismo el apoyo necesario para el uso de la base de datos Eudravigilance por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización.».

12) En el artículo 25, los apartados 1 y 2 se sustituyen por el texto siguiente:

«1. Para la clasificación, recuperación, presentación, determinación y evaluación de la relación beneficio-riesgo, intercambio electrónico y comunicación de información sobre farmacovigilancia y sobre medicamentos, los Estados miembros, los titulares de autorizaciones de comercialización y la Agencia utilizarán la siguiente terminología:

- a) el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) [“Diccionario médico para actividades reguladoras”], iniciativa del Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH), tema multidisciplinar M1;
- b) la lista de términos estándar de la Comisión Europea de Farmacopea;
- c) la terminología de la norma EN ISO 11615:2017, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria de los medicamentos”;
- d) la terminología de la norma EN ISO 11616:2017, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria de los productos farmacéuticos”;
- e) la terminología de la norma EN ISO 11238:2018, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria sobre sustancias”;
- f) la terminología de la norma EN ISO 11239:2023, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria de las formas farmacéuticas, las unidades de presentación, las vías de administración y el envasado”;
- g) la terminología de la norma EN ISO 11240:2012, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de unidades de medida”.

2. Los Estados miembros, las autoridades nacionales competentes o los titulares de autorizaciones de comercialización solicitarán, en caso necesario, al Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano, a la Comisión Europea de Farmacopea, al Comité Europeo de Normalización o a la Organización Internacional de Normalización la inclusión de un nuevo término a la terminología a la que hace referencia el apartado 1. Cuando así lo hagan, lo comunicarán a la Agencia.».

13) El artículo 26 se modifica como sigue:

a) en el apartado 1, la letra a) se sustituye por el texto siguiente:

«a) el Extended Eudragilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM) u otro formato acordado de presentación electrónica de información, publicado por la Agencia, sobre todos los medicamentos de uso humano autorizados en la Unión, de conformidad con el artículo 57, apartado 2, párrafo segundo, del Reglamento (CE) n.º 726/2004;»;

b) el apartado 2 se sustituye por el texto siguiente:

«2. A efectos del apartado 1, las autoridades nacionales competentes, los titulares de autorizaciones de comercialización y la Agencia podrán asimismo utilizar los siguientes formatos y normas:

a) EN ISO/HL7 27953-2:2011, “Informática sanitaria. Informe de seguridad de caso individual (ICSR) en farmacovigilancia. Parte 2: Requisitos farmacéuticos humanos del informe para un informe de seguridad del caso individual (ICSR)”;

b) EN ISO 11615:2017, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria de los medicamentos”;

c) EN ISO 11616:2017, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria de los productos farmacéuticos”;

d) EN ISO 11238:2018, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria sobre sustancias”;

e) EN ISO 11239:2023, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria de las formas farmacéuticas, las unidades de presentación, las vías de administración y el envasado”;

f) EN ISO 11240:2012, “Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de unidades de medida”.».

14) El artículo 28 se modifica como sigue:

a) en el apartado 1, el párrafo segundo se sustituye por el texto siguiente:

«En las notificaciones, el informe de seguridad de caso individual tendrá, como mínimo, un declarante identificable, un paciente identificable, al menos una presunta reacción adversa y el medicamento o los medicamentos en cuestión.»;

b) el apartado 3 se modifica como sigue:

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

«b) referencias bibliográficas siguiendo las «normas de Vancouver» del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (*) para la notificación de reacciones adversas en la literatura a escala mundial, con un amplio resumen en inglés del artículo y, si está disponible, identificador digital de objetos (DOI);

(*) Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas: “Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals” [“Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas”], *The New England Journal of Medicine*, 336, 1997, pp. 309-315.».

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

«i) medicamentos administrados simultáneamente, identificados como se indica en g), y de los que no se sospecha que estén relacionados con la reacción adversa, y antecedentes de tratamiento médico con medicamentos del paciente (y del progenitor), si procede.».

15) En el artículo 34, el apartado 3 se sustituye por el texto siguiente:

«3. El informe periódico actualizado en materia de seguridad contendrá actualizaciones sobre la aplicación de las medidas de minimización de riesgos y los resultados de las evaluaciones de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos pertinentes para evaluar la relación beneficio-riesgo.».

- 16) En el artículo 36, se añade el siguiente apartado 5:
- «5. El titular de la autorización de comercialización introducirá el protocolo de estudio, el resumen del informe final del estudio y el informe final del estudio en el registro electrónico de estudios posteriores a la autorización mantenido por la Agencia. El titular de la autorización de comercialización presentará en el registro por vía electrónica el protocolo de estudio antes del comienzo de la recogida de datos y el resumen del informe final del estudio en el plazo de un mes a partir de la finalización del informe final del estudio.».
- 17) En la parte III del anexo II («Informe periódico actualizado en materia de seguridad en formato electrónico»), el punto 16.5 se modifica como sigue:
- «16.5. Aplicación de medidas de minimización de riesgos y eficacia de estas (si procede)».
- 18) En la sección 3 («Formato del informe final del estudio») del anexo III, el punto 5, letra f), se modifica como sigue:
- «f) cualquier otra etapa importante del estudio, incluida la fecha de su inscripción en el registro electrónico de estudios posteriores a la autorización mantenido por la Agencia.».

Artículo 2

Entrada en vigor y aplicación

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

Será aplicable a partir del 12 de febrero de 2026.

No obstante, el artículo 1, apartados 7 y 9, será aplicable a partir de su fecha de entrada en vigor.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 22 de julio de 2025.

Por la Comisión
La Presidenta
Ursula VON DER LEYEN