



2025/1466

23.7.2025.

PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2025/1466

od 22. srpnja 2025.

o izmjeni Provedbene uredbe Komisije (EU) br. 520/2012 o provedbi farmakovigilancijskih aktivnosti predviđenih Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća i Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje primjene i nadzor nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj medicini te uspostavi Europske agencije za lijekove ⁽¹⁾, a posebno njezin članak 87.a,

uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ⁽²⁾, a posebno njezin članak 108.,

budući da:

- (1) Provedbenom uredbom Komisije (EU) br. 520/2012 ⁽³⁾ utvrđene su određene provedbene mjere za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti. S obzirom na praktično iskustvo u primjeni te provedbene uredbe, tehnički i znanstveni napredak te međunarodno usklađivanje u području farmakovigilancije, primjereno ju je preispitati, uz jamstvo iste razine zaštite javnog zdravlja.
- (2) Provedbenom uredbom (EU) br. 520/2012 utvrđen je, među ostalim, sadržaj glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava. Kako bi se izbjeglo nepotrebno administrativno opterećenje za podnositelje zahtjeva i nadležna tijela, u glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava trebalo bi dokumentirati samo znatna odstupanja od postupaka farmakovigilancije, njihov utjecaj i upravljanje njima, do rješenja.
- (3) Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet može podugovoriti određene aktivnosti farmakovigilancijskog sustava trećim stranama, npr. specijaliziranim pružateljima usluga. Ako je nositelj odobrenja za stavljanje u promet zadaće farmakovigilancije povjerio trećoj strani (ili ju je ta treća strana povjerila drugoj trećoj strani), postupci delegiranja, odgovornosti svake od strana te postupci revizije i inspekcije trebali bi biti jasno dokumentirani. Treće strane trebale bi pristati na revizije od strane ili po nalogu nositelja odobrenja za stavljanje u promet te na inspekcije od strane nadležnih tijela, kako bi se zajamčila i provjerila usklađenost svih aspekata farmakovigilancijskog sustava.
- (4) Nositelji odobrenja za stavljanje u promet dužni su uspostaviti sustave kvalitete za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti u skladu s člankom 8. stavkom 1. Provedbene uredbe (EU) br. 520/2012. U skladu s člankom 13. te uredbe revizije sustava kvalitete moraju se redovito provoditi. Kako bi se osigurala veća učinkovitost revizija, sadržaj tih revizija trebalo bi dodatno definirati u ovoj Uredbi. Treća strana koja je podugovorom angažirana za obavljanje farmakovigilancijskih zadaća, u cijelosti ili djelomično, u ime ili u kombinaciji s nositeljima odobrenja za stavljanje u promet, trebala bi biti podvrgnuta revizijama od strane ili po nalogu nositelja odobrenja za stavljanje u promet te može biti podvrgnuta inspekcijama od strane nadležnih tijela, bez obzira na to je li ta obveza navedena u podugovoru. Važno je da podugovarateljima budu jasne te njihove obveze, koje bi trebale biti navedene u podugovoru, ali nedostaci podugovora ne bi smjeli utjecati na provedbu revizija i inspekcija.

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

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

⁽³⁾ Provedbena uredba Komisije (EU) br. 520/2012 od 19. lipnja 2012. o provedbi farmakovigilancijskih aktivnosti predviđenih Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća i Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 159, 20.6.2012., str. 5., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

- (5) Baza podataka Eudravigilance je sustav za upravljanje i analizu informacija o nuspojavama lijekova koji su odobreni ili se ispituju u kliničkim ispitivanjima. Europska agencija za lijekove („Agencija”) i nacionalna nadležna tijela kontinuirano prate podatke u bazi podataka Eudravigilance. Baza podataka dostupna je i nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet u mjeri koja je potrebna kako bi ispunili svoje farmakovigilancijske obveze. Na temelju iskustva nositelja odobrenja za stavljanje u promet stečenog praćenjem podataka u bazi podataka Eudravigilance trebalo bi razjasniti zahtjeve u pogledu nositelja odobrenja za stavljanje u promet, uključujući zahtjeve u pogledu potvrđivanja signala i obavješćivanja Agencije i nacionalnih nadležnih tijela koje potom slijedi.
- (6) Kako bi se olakšala interoperabilnost sustava, izbjeglo udvostručavanje aktivnosti kodiranja koje se odnose na iste informacije i omogućila lakša razmjena informacija, u ovoj se Uredbi uzima u obzir razvoj međunarodnih standarda koje koriste nositelji odobrenja za stavljanje u promet, nacionalna nadležna tijela i Agencija za obavljanje farmakovigilancijskih aktivnosti, kao i potreba za određenim ažuriranjima terminologije.
- (7) Sumnje na nuspojave lijeka prijavljuju se u bazu podataka Eudravigilance putem sigurnosnih izvješća o pojedinačnim slučajevima. Ta bi izvješća trebala biti što potpunija, ali bi radi osiguravanja određene standardizacije izvješća u svim slučajevima trebalo primjenjivati minimalne zahtjeve za prijavljivanje sigurnosnog izvješća.
- (8) Radi boljeg upućivanja na literaturu u sigurnosnim izvješćima o pojedinačnim slučajevima, države članice i nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi pri prijavljivanju sumnji na nuspojave dostaviti digitalni identifikator objekta (DOI), ako je dostupan.
- (9) Kako bi se razjasnio i ojačao sadržaj periodičkog ažuriranog izvješća o neškodljivosti, to bi izvješće trebalo sadržavati ažurne informacije o provedbi mjera za smanjivanje rizika.
- (10) Ako nacionalna nadležna tijela, Agencija ili Komisija imaju dvojbe u pogledu sigurnosti lijeka, mogu obvezati nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da pokrene, vodi i financira neintervencijske studije o sigurnosti nakon izdavanja odobrenja. Kako bi bile transparentne, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi takve studije unijeti u elektronički registar studija nakon izdavanja odobrenja, a koji vodi Agencija.
- (11) Provedbenu uredbu (EU) br. 520/2012 trebalo bi stoga na odgovarajući način izmijeniti.
- (12) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za primjenu kod ljudi,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

Članak 1.

Provedbena uredba (EU) br. 520/2012 mijenja se kako slijedi:

1. u članku 2. točka 2. zamjenjuje se sljedećim:
 - „2. opis organizacijske strukture nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući popis lokacije(-a) gdje se provode sljedeće farmakovigilancijske aktivnosti: prikupljanje sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju, ocjenjivanje, unos slučaja u bazu sigurnosnih podataka, izrada periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti, otkrivanje i analiza signala, priprema, provedba i održavanje plana za upravljanje rizicima, upravljanje studijom prije i nakon izdavanja odobrenja, te upravljanje izmjenama uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu sigurnosti;”
2. u članku 4. stavak 3. zamjenjuje se sljedećim:
 - „3. Sva velika ili kritična odstupanja od farmakovigilancijskih postupaka, njihov utjecaj i upravljanje njima dokumentiraju se u glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava, do rješenja.”;

3. u članku 6. dodaju se sljedeći stavci 3. i 4.:

„3. Ne dovodeći u pitanje drugu rečenicu stavka 1. i članak 11. stavak 2., nositelj odobrenja za stavljanje u promet u podugovore uključuje sljedeće elemente:

- (a) jasan opis uloga i odgovornosti trećih strana kojima su podugovorom povjerene farmakovigilancijske aktivnosti;
- (b) obvezu trećih strana da s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet razmjenjuju podatke o sigurnosti, te metodu razmjene podataka o sigurnosti, ako je to relevantno;
- (c) dogovore o postupcima inspekcije i revizije kojima se podvrgavaju treće strane;
- (d) obvezu trećih strana da pristanu na revizije od strane ili po nalogu nositelja odobrenja za stavljanje u promet i na inspekcije od strane nadležnih tijela.

Ovaj se stavak primjenjuje *mutatis mutandis* na treće strane koje podugovaraju zadaće koje im je podugovorom povjerio nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

4. Treće strane ne smiju podugovarati farmakovigilancijske zadaće koje im je dodijelio nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez njegove pisane suglasnosti.”;

4. u članku 11. stavku 1. točka (d) zamjenjuje se sljedećim:

„(d) kvaliteta, integritet i cjelovitost dostavljenih informacija o rizicima lijekova, uključujući postupke s ciljem izbjegavanja dvostrukih podnošenja”;

5. Članak 13. mijenja se kako slijedi:

- (a) stavak 1. zamjenjuje se sljedećim:

„1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet provodi revizije sustava kvalitete koje se temelje na procjeni rizika u redovitim intervalima kako bi se osigurala usklađenost sa zahtjevima utvrđenima u člancima 8., 10., 11. i 12. i utvrdila njegova učinkovitost. Revizije obuhvaćaju, pojedinačno ili sve zajedno, sve farmakovigilancijske aktivnosti tijekom određenog razdoblja, pri čemu se provjerava usklađenost tih aktivnosti sa strategijama, procesima i postupcima sustava kvalitete. Te revizije provode pojedinci koji nisu izravno uključeni u ni odgovorni za pitanja i postupke koji su predmet revizije.”;

- (b) dodaje se sljedeći stavak 1.a:

„1.a Treću stranu podugovorenu za obavljanje poslova farmakovigilancije, u cijelosti ili djelomično, u ime ili u suradnji s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet, dužni su revidirati nositelji odobrenja za stavljanje u promet ili se revidira u njihovo ime, uzimajući u obzir rizik koji proizlazi iz podugovora te može biti predmet inspekcije nadležnih tijela čak i ako obveza iz članka 6. stavka 3. još nije uključena u podugovor.”;

6. u članku 17. stavak 1. zamjenjuje se sljedećim:

„1. Nacionalna nadležna tijela i Agencija dužni su redovito provoditi revizije sustava kvalitete na temelju procjene rizika, u skladu sa zajedničkom metodologijom, kako bi se osiguralo da sustav kvalitete udovoljava zahtjevima iz članaka 8., 14., 15. i 16. i kako bi se ustanovila njegova učinkovitost. Te revizije obuhvaćaju određeno razdoblje i njima se provjerava sukladnost relevantnih farmakovigilancijskih aktivnosti na koje se revizija odnosi sa strategijama, procesima i postupcima sustava kvalitete.”;

7. u članku 18. stavci 2. i 3. zamjenjuju se sljedećim:

„2. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prate podatke raspoložive u bazi podataka Eudravigilance i koriste ih zajedno s podacima iz ostalih dostupnih izvora.

3. Nacionalna nadležna tijela i Agencija osiguravaju stalno praćenje baze podataka Eudravigilance s učestalošću koja je razmjerna utvrđenim rizicima, potencijalnim rizicima i potrebi za dodatnim informacijama.”;

8. u članku 19. stavku 1. treći podstavak zamjenjuje se sljedećim:

„Za potrebe praćenja podataka u bazi podataka Eudravigilance u obzir se uzimaju samo signali koji se odnose na sumnju na nuspojavu.”;

9. u članku 21. briše se stavak 2.

10. u članku 21. stavci 3. i 4. zamjenjuju se sljedećim:

„3. Ako se smatra da signal koji su potvrdili nacionalno nadležno tijelo ili Agencija zahtijeva daljnju analizu, odobrava se što je prije moguće, a najkasnije 30 dana od njegova primitka, kako slijedi:

- (a) ako se signal odnosi na lijek odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ, potvrđuje ga nadležno tijelo države članice u kojoj je lijek stavljen u promet ili bilo koje od država članica voditeljica ili suvoditeljica imenovanih u skladu s člankom 22. stavkom 1.;
- (b) ako se signal odnosi na lijek odobren u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, potvrđuje ga Agencija u suradnji s državama članicama.

Prilikom analize potvrđenog signala, nacionalna nadležna tijela i Agencija mogu uzeti u obzir druge raspoložive informacije o lijeku.

Ako valjanost signala nije potvrđena, posebna se pažnja pridaje nepotvrđenim signalima koji se odnose na lijek ako nakon tih signala uzastopno uslijede novi signali koji se odnose na isti lijek.

4. Ne dovodeći u pitanje stavak 3., nacionalna nadležna tijela i Agencija dužni su potvrditi i odobriti svaki signal koji otkriju tijekom stalnog praćenja baze podataka Eudravigilance.”;

11. U članku 23. podstavak 2. zamjenjuje se sljedećim:

„Agencija također osigurava odgovarajuću potporu nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za praćenje baze podataka Eudravigilance.”;

12. u članku 25. stavci 1. i 2. zamjenjuju se sljedećim:

„1. Za klasifikaciju, pretraživanje, prikaz, ocjenu rizika i koristi i procjenu, elektroničku razmjenu i priopćavanje informacija o farmakovigilanciji i lijekovima, države članice, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija koriste sljedeću terminologiju:

- (a) Medicinski rječnik za regulatorne poslove (MedDRA) koji je izradilo Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu uporabu (ICH), multidisciplinarna tema M1;
- (b) popise standardnih pojmova koje je objavila Komisija za Europsku farmakopeju;
- (c) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11615:2017 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o medicinskim proizvodima;
- (d) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11616:2017 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskim proizvodima;
- (e) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11238:2018 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o sastojcima;
- (f) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11239:2023 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskome obliku lijeka, oblicima pakiranja i načinu primjene;
- (g) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11240:2012 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu mjernih jedinica.

2. Države članice, nacionalna nadležna tijela ili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužni su od Međunarodnog vijeća za usklađivanje tehničkih uvjeta za lijekove za humanu uporabu, Komisije za Europsku farmakopeju, Europskog odbora za normizaciju ili Međunarodne organizacije za normizaciju zatražiti dodavanje, kad je to potrebno, novog pojma terminologiji iz stavka 1. U tom slučaju, sukladno tome obavješćuju Agenciju.”

13. Članak 26. mijenja se kako slijedi:

(a) u stavku 1. točka (a) zamjenjuje se sljedećim:

„(a) Poruka o proširenom izvješću o lijeku u Eudragilanceu (XEVPRM), ili drugi dogovoreni format elektroničke prijave informacija o svim lijekovima za humanu uporabu odobrenih u Uniji u skladu s člankom 57. stavkom 2. drugim podstavkom Uredbe (EZ) br. 726/2004, kako ga je objavila Agencija.”;

(b) stavak 2. zamjenjuje se sljedećim:

„2. Za potrebe stavka 1. nacionalna nadležna tijela, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija mogu također koristiti sljedeće oblike i norme:

- (a) EN ISO/HL7 27953-2:2011 Medicinska informatika – Sigurnosno izvješće o pojedinačnome slučaju (ICSR-i) u farmakovigilanciji – 2. dio: Zahtjevi za izvješćivanje o farmaceutskim proizvodima za humanu primjenu za ICSR;
- (b) norma EN ISO 11615:2017, Medicinska informatika – Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o medicinskim proizvodima;
- (c) norma EN ISO 11616:2017, Medicinska informatika – Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskim proizvodima;
- (d) norma EN ISO 11238:2018, Medicinska informatika – Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o sastojcima;
- (e) norma EN ISO 11239:2023, Medicinska informatika – Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskome obliku lijeka, oblicima pakiranja i načinu primjene;
- (f) norma EN ISO 11240:2012, Medicinska informatika – Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu mjernih jedinica.”

14. Članak 28. mijenja se kako slijedi:

(a) u stavku 1. drugi podstavak zamjenjuje se sljedećim:

„U izvješćivanju, sigurnosno izvješće o pojedinačnom slučaju obuhvaća najmanje jednog prijavitelja kojeg je moguće identificirati, jednog pacijenta kojeg je moguće identificirati te najmanje jednu sumnju na nuspojavu i dotičan(-ne) lijek(ove).”;

(b) stavak 3. mijenja se kako slijedi:

i. točka (b) zamjenjuje se sljedećim:

„(b) upućivanja na literaturu u skladu s „Vankuverskim stilom” koji je izradio Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (*) za nuspojave navedene u svjetskoj literaturi, uključujući sveobuhvatan sažetak članka na engleskom te, ako postoji, digitalni identifikator objekta (DOI);

(*) International Committee of Medical Journal Editors, Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, N Engl J Med 1997; 336:309-15.”;

ii. točka i. zamjenjuje se sljedećim:

„(i) popratne lijekove, utvrđene u skladu s točkom (g), za koje se ne sumnja da su povezani s nastankom nuspojave i prijašnje liječenje lijekovima za pacijenta (i za roditelja), prema potrebi”;

15. u članku 34. stavak 3. zamjenjuje se sljedećim:

„3. Periodički ažurirano izvješće o neškodljivosti sadrži ažurne podatke o mjerama smanjivanja rizika i rezultate procjene učinkovitosti aktivnosti smanjivanja rizika s obzirom na procjenu omjera rizika i koristi.”;

16. U članku 36. dodaje se stavak 5.;
- „5. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet unosi protokol studije, sažetak završnog izvješća o studiji i završno izvješće o studiji u elektronički registar ispitivanja nakon izdavanja odobrenja koji vodi Agencija. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet elektroničkim putem registru podnosi protokol studije prije početka prikupljanja podataka i sažetak završnog izvješća o studiji u roku od mjesec dana od dovršetka završnog izvješća o studiji.”;
17. u dijelu III. Priloga II. „Oblik elektroničkih periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti” točka 16.5. mijenja se kako slijedi:
- „16.5 Provedba mjera za smanjivanje rizika i njihova učinkovitost (ako je primjenjivo)”;
18. u odjeljku 3. Priloga III. „Oblik završnog izvješća o studiji” točka 5. podtočka (f) mijenja se kako slijedi:
- „(f) svaka druga ključna točka u studiji, uključujući datum upisa studije u elektronički registar studija nakon izdavanja odobrenja koji vodi Agencija.”.

Članak 2.

Stupanje na snagu i primjena

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 12. veljače 2026.

Međutim, članak 1. stavci 7. i 9. primjenjuju se od dana njezina stupanja na snagu.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 22. srpnja 2025.

Za Komisiju
Predsjednica
Ursula VON DER LEYEN