



2025/1466

23.7.2025

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2025/1466 DA COMISSÃO

de 22 de julho de 2025

que altera o Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012, relativo à realização das atividades de farmacovigilância previstas no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho e na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos da União de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e que cria uma Agência Europeia de Medicamentos ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 87.º-A,

Tendo em conta a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano ⁽²⁾, nomeadamente o artigo 108.º,

Considerando o seguinte:

- (1) O Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão ⁽³⁾ estabelece determinadas medidas de execução para a realização de atividades de farmacovigilância. Afigura-se adequado proceder à revisão do referido regulamento, continuando a garantir o mesmo nível de proteção da saúde pública, à luz da experiência prática adquirida com a respetiva aplicação, do progresso técnico e científico e da harmonização internacional em matéria de farmacovigilância.
- (2) O Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 estabelece, entre outros, o conteúdo do dossiê principal do sistema de farmacovigilância. A fim de evitar encargos administrativos desnecessários para os requerentes e as autoridades competentes, apenas os desvios significativos aos procedimentos de farmacovigilância, bem como o seu impacto e a sua gestão, devem ser documentados no dossiê principal do sistema de farmacovigilância até serem resolvidos.
- (3) Os titulares de autorização de introdução no mercado podem subcontratar a terceiros, por exemplo a prestadores de serviços especializados, certas atividades do sistema de farmacovigilância. Sempre que as tarefas de farmacovigilância tenham sido subcontratadas pelo titular da autorização de introdução no mercado a um terceiro (ou por esse terceiro a outro terceiro), os acordos de delegação e as responsabilidades de cada parte, bem como as disposições em matéria de auditoria e inspeção, devem ser claramente documentados. Os terceiros devem concordar em ser auditados pelos titulares de autorização de introdução no mercado ou em seu nome e inspecionados pelas autoridades competentes, a fim de garantir e verificar a conformidade no que diz respeito a todos os aspetos do sistema de farmacovigilância.
- (4) Os titulares de autorização de introdução no mercado devem estabelecer sistemas de qualidade para a realização de atividades de farmacovigilância nos termos do artigo 8.º, n.º 1, do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012. Em conformidade com o artigo 13.º do referido regulamento, esses sistemas de qualidade devem ser objeto de auditoria. A fim de assegurar uma maior eficiência das auditorias, o conteúdo dessas auditorias deve ser definido mais pormenorizadamente no presente regulamento. O terceiro subcontratado para realizar tarefas de farmacovigilância, no todo ou em parte, em nome ou juntamente com os titulares de autorização de introdução no mercado, deve ser auditado pelo titular da autorização de introdução no mercado ou em seu nome e pode ser inspecionado pelas autoridades competentes, independentemente de esta obrigação ser ou não mencionada no subcontrato. É importante que as obrigações dos subcontratantes, definidas no subcontrato, sejam claras, embora as deficiências do subcontrato não devam afetar a realização de auditorias e inspeções.

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

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

⁽³⁾ Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão, de 19 de junho de 2012, relativo à realização das atividades de farmacovigilância previstas no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho e na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 159 de 20.6.2012, p. 5, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

- (5) A base de dados Eudravigilance é o sistema de gestão e análise de informações sobre reações adversas a medicamentos que tenham sido autorizados ou que sejam alvo de estudo em ensaios clínicos. A Agência Europeia de Medicamentos («Agência») e as autoridades nacionais competentes monitorizam continuamente os dados constantes da base de dados Eudravigilance. Também têm acesso à base de dados os titulares de autorização de introdução no mercado, na medida necessária ao cumprimento das suas obrigações de farmacovigilância. Com base na experiência adquirida através da monitorização dos dados constantes da base de dados Eudravigilance pelos titulares de autorização de introdução no mercado, os requisitos aplicáveis aos titulares de autorização de introdução no mercado devem ser clarificados, incluindo os requisitos de validação dos sinais e subsequente notificação à Agência e às autoridades nacionais competentes.
- (6) A fim de promover a interoperabilidade dos sistemas, evitar a duplicação de atividades de registo relativas às mesmas informações e facilitar o intercâmbio de informações, o presente regulamento tem em conta a evolução das normas internacionais utilizadas pelos titulares de autorização de introdução no mercado, pelas autoridades nacionais competentes e pela Agência para a realização de atividades de farmacovigilância, bem como a necessidade de determinadas atualizações terminológicas.
- (7) As suspeitas de reações adversas a um medicamento são notificadas à base de dados Eudravigilance através de relatórios de segurança de casos individuais. Os relatórios devem ser tão completos quanto possível, mas, a fim de assegurar uma certa normalização dos relatórios, devem aplicar-se, em todos os casos, requisitos mínimos de notificação.
- (8) Para uma melhor referenciação da literatura em relatórios de segurança de casos individuais, os Estados-Membros e os titulares de autorização de introdução no mercado devem fornecer o identificador digital de objetos (DOI), se disponível, aquando da notificação de suspeitas de reações adversas.
- (9) A fim de clarificar e reforçar o conteúdo do relatório periódico de segurança, esse relatório deve incluir atualizações sobre a aplicação de medidas de minimização do risco.
- (10) Se as autoridades nacionais competentes, a Agência ou a Comissão tiverem dúvidas quanto à segurança de um medicamento, podem obrigar o titular da autorização de introdução no mercado a iniciar, gerir e financiar estudos de segurança pós-autorização baseados na observação (não intervencionais). A fim de garantir a transparência dos estudos, o titular da autorização de introdução no mercado deve inscrevê-los no registo eletrónico de estudos pós-autorização mantido pela Agência.
- (11) O Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 deve, pois, ser alterado em conformidade.
- (12) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

O Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 é alterado do seguinte modo:

- 1) No artigo 2.º, o ponto 2 passa a ter a seguinte redação:
 - «2) Uma descrição da estrutura organizacional do titular da autorização de introdução no mercado, incluindo a lista do(s) local(is) onde são realizadas as seguintes atividades de farmacovigilância: recolha e avaliação de relatórios de segurança de casos individuais, registo de casos na base de dados de segurança, elaboração dos relatórios periódicos de segurança, deteção e análise de sinais, elaboração, aplicação e manutenção de um plano de gestão do risco, gestão de estudos pré e pós-autorização e gestão das alterações por motivos de segurança aos termos de uma autorização de introdução no mercado.»
- 2) No artigo 4.º, o n.º 3 passa a ter a seguinte redação:
 - «3. Todos os desvios importantes ou cruciais aos procedimentos de farmacovigilância, bem como o seu impacto e a sua gestão, devem ser documentados no dossiê principal do sistema de farmacovigilância até serem resolvidos.»

3) Ao artigo 6.º, são aditados os seguintes n.ºs 3 e 4:

«3. Sem prejuízo do n.º 1, segundo período, e do artigo 11.º, n.º 2, o titular da autorização de introdução no mercado deve incluir nos subcontratos os seguintes elementos:

- a) Uma descrição clara das funções e responsabilidades dos terceiros aos quais as atividades de farmacovigilância são subcontratadas;
- b) A obrigação de intercâmbio de dados de segurança entre o terceiro e o titular da autorização de introdução no mercado, bem como o método para o intercâmbio de dados de segurança, se for caso disso;
- c) As disposições relativas ao processo de inspeção e auditoria de terceiros;
- d) A obrigação dos terceiros subcontratados em concordar em ser auditados pelo titular da autorização de introdução no mercado ou em seu nome e inspecionados pelas autoridades competentes.

O presente número aplica-se, *mutatis mutandis*, aos terceiros que subcontratem as tarefas que lhes foram subcontratadas pelo titular da autorização de introdução no mercado.

4. Os terceiros não podem subcontratar qualquer tarefa de farmacovigilância que lhes tenha sido atribuída pelo titular da autorização de introdução no mercado sem o consentimento escrito deste último.».

4) No artigo 11.º, n.º 1, a alínea d) passa a ter a seguinte redação:

«d) A qualidade, integridade e exaustividade da informação transmitida relativa aos riscos dos medicamentos, incluindo processos destinados a evitar a transmissão em duplicado;».

5) O artigo 13.º é alterado do seguinte modo:

a) O n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. Os titulares de autorização de introdução no mercado devem realizar auditorias do sistema de qualidade em função dos riscos, a intervalos regulares, a fim de garantir que o sistema cumpre os requisitos estabelecidos nos artigos 8.º, 10.º, 11.º e 12.º e verificar a sua eficácia. As auditorias devem, individualmente ou em conjunto, abranger todas as atividades de farmacovigilância durante um período definido e verificar a conformidade dessas atividades com as regras, processos e procedimentos do sistema de qualidade. Essas auditorias devem ser efetuadas por pessoas que não tenham qualquer envolvimento direto ou responsabilidade no que se refere aos assuntos ou processos auditados.»;

b) É aditado o seguinte n.º 1-A:

«1-A. Qualquer terceiro subcontratado para realizar tarefas de farmacovigilância, no todo ou em parte, em nome ou em conjunto com os titulares de autorização de introdução no mercado deve ser auditado pelos titulares de autorização de introdução no mercado ou em seu nome, tendo em conta o risco da atividade subcontratada, e pode ser inspecionado pelas autoridades competentes, mesmo que a obrigação prevista no artigo 6.º, n.º 3, ainda não tenha sido incluída no subcontrato.».

6) No artigo 17.º, o n.º 1 passa a ter a seguinte redação:

«1. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem realizar auditorias do sistema de qualidade em função dos riscos, a intervalos regulares, de acordo com uma metodologia comum, a fim de garantir que o sistema cumpre os requisitos estabelecidos nos artigos 8.º, 14.º, 15.º e 16.º e verificar a sua eficácia. As auditorias devem abranger um período definido e verificar a conformidade das atividades de farmacovigilância relevantes abrangidas pela auditoria com as regras, processos e procedimentos do sistema de qualidade.».

7) No artigo 18.º, os n.ºs 2 e 3 passam a ter a seguinte redação:

«2. Os titulares de autorização de introdução no mercado devem monitorizar os dados disponíveis na base de dados Eudravigilance e utilizá-los juntamente com dados de outras fontes disponíveis.

3. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem assegurar a monitorização contínua da base de dados Eudravigilance, com uma frequência proporcional aos riscos identificados, aos riscos potenciais e à necessidade de informação complementar.».

8) No artigo 19.º, n.º 1, o terceiro parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«Para efeitos da monitorização dos dados constantes da base de dados Eudravigilance, só serão tomados em conta os sinais relacionados com uma suspeita de reação adversa.».

9) No artigo 21.º, é suprimido o n.º 2.

10) No artigo 21.º, os n.ºs 3 e 4 passam a ter a seguinte redação:

«3. Se se considerar que um sinal validado por uma autoridade nacional competente ou pela Agência requer uma análise mais aprofundada, esse sinal deve ser confirmado o mais depressa possível e, o mais tardar, 30 dias a contar da sua receção, do seguinte modo:

- a) Se o sinal estiver relacionado com um medicamento autorizado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE, deve ser confirmado pela autoridade competente de um Estado-Membro em que esse medicamento tenha sido introduzido no mercado ou de qualquer Estado-Membro responsável ou corresponsável designado em conformidade com o artigo 22.º, n.º 1;
- b) Se o sinal estiver relacionado com um medicamento autorizado em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, deve ser confirmado pela Agência em colaboração com os Estados-Membros.

Ao analisarem o sinal validado, as autoridades nacionais competentes e a Agência podem tomar em conta outras informações disponíveis sobre o medicamento.

Se a validade do sinal não for confirmada, deve prestar-se especial atenção aos sinais não confirmados relativos a um medicamento caso surjam posteriormente novos sinais relativos ao mesmo medicamento.

4. Sem prejuízo do disposto no n.º 3, as autoridades nacionais competentes e a Agência devem validar e confirmar qualquer sinal que tenham detetado no decurso da sua monitorização contínua da base de dados Eudragilance.».

11) No artigo 23.º, o segundo parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«A Agência deve assegurar igualmente um apoio adequado à utilização da base de dados Eudragilance pelos titulares de autorização de introdução no mercado.».

12) No artigo 25.º, os n.ºs 1 e 2 passam a ter a seguinte redação:

«1. Tendo em vista a classificação, a recuperação, a apresentação, a avaliação da relação benefício-risco, o intercâmbio eletrónico e a comunicação de informações de farmacovigilância e relativas aos medicamentos, os Estados-Membros, os titulares de autorização de introdução no mercado e a Agência devem utilizar a seguinte terminologia:

- a) O *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) elaborado pela Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH), tema multidisciplinar M1;
- b) As listas de termos-padrão publicadas pela Comissão da Farmacopeia Europeia;
- c) A terminologia estabelecida na norma *EN ISO 11615:2017 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated medicinal product information*;
- d) A terminologia estabelecida na norma *EN ISO 11616:2017 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information*;
- e) A terminologia estabelecida na norma *EN ISO 11238:2018 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on substances*;
- f) A terminologia estabelecida na norma *EN ISO 11239:2023 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging*;
- g) A terminologia estabelecida na norma *EN ISO 11240:2012 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of units of measurement*.

2. Os Estados-Membros, as autoridades nacionais competentes ou os titulares de autorização de introdução no mercado devem, se necessário, solicitar à Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano, à Comissão da Farmacopeia Europeia, ao Comité Europeu de Normalização ou à Organização Internacional de Normalização o aditamento de um novo termo à terminologia referida no n.º 1. Nesse caso, devem informar a Agência em conformidade.».

13) O artigo 26.º é alterado do seguinte modo:

a) No n.º 1, a alínea a) passa a ter a seguinte redação:

«a) O formato *Extended Eudragilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM)* ou outro formato acordado para a transmissão eletrónica de informações sobre todos os medicamentos para uso humano autorizados na União em conformidade com o artigo 57.º, n.º 2, segundo parágrafo, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, tal como publicado pela Agência;»;

b) O n.º 2 passa a ter a seguinte redação:

«2. Para efeitos do disposto no n.º 1, as autoridades nacionais competentes, os titulares de autorização de introdução no mercado e a Agência podem utilizar igualmente os seguintes formatos e normas:

a) Norma *EN ISO/HL7 27953-2:2011 Health Informatics — Individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance — Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR*;

b) Norma *EN ISO 11615:2017 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated medicinal product information*;

c) Norma *EN ISO 11616:2017 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information*;

d) Norma *EN ISO 11238:2018 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on substances*;

e) Norma *EN ISO 11239:2023 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging*;

f) Norma *EN ISO 11240:2012 Health Informatics — Identification of Medicinal Products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of units of measurement.*».

14) O artigo 28.º é alterado do seguinte modo:

a) No n.º 1, o segundo parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«Aquando da notificação, o relatório de segurança de casos individuais deve indicar pelo menos um relator identificável, um doente identificável, uma suspeita de reação adversa e o(s) medicamento(s) em questão.»;

b) O n.º 3 é alterado do seguinte modo:

i) a alínea b) passa a ter a seguinte redação:

«b) Referências bibliográficas em conformidade com o “estilo de Vancouver” estabelecido pelo *International Committee of Medical Journal Editors* (*) para as reações adversas provenientes da literatura mundial, incluindo um resumo abrangente do artigo em inglês e, se disponível, o identificador digital de objetos (DOI);

(*) (*) *International Committee of Medical Journal Editors*, «Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals», *N Engl J Med*, vol. 336, n.º 4, 1997, p. 309-15.».

ii) a alínea i) passa a ter a seguinte redação:

«i) Medicamentos concomitantes, identificados em conformidade com a alínea g), em relação aos quais não há suspeitas de ligação com a ocorrência da reação adversa e tratamento médico anterior do doente (e do progenitor) com medicamentos, se aplicável.».

15) No artigo 34.º, o n.º 3 passa a ter a seguinte redação:

«3. O relatório periódico de segurança deve conter atualizações relativas à aplicação das medidas de minimização do risco e os resultados das avaliações da eficácia das atividades de minimização do risco que sejam relevantes para a avaliação da relação benefício-risco.».

- 16) Ao artigo 36.º é aditado o n.º 5, com a seguinte redação:
- «5. O titular da autorização de introdução no mercado deve registar o protocolo de estudo, o resumo do relatório final do estudo e o relatório final do estudo no registo eletrónico de estudos pós-autorização mantido pela Agência. O titular da autorização de introdução no mercado deve transmitir por via eletrónica ao registo o protocolo de estudo antes do início da recolha de dados e o resumo do relatório final do estudo no prazo de um mês após a finalização do relatório final do estudo.».
- 17) No anexo II, «Formato dos relatórios periódicos de segurança», na parte III, o ponto 16.5 passa a ter a seguinte redação:
- «16.5. Aplicação de medidas de minimização do risco e sua eficácia (se aplicável)».
- 18) No anexo III, secção 3, «Formato do relatório final do estudo», no ponto 5, a alínea f) passa a ter a seguinte redação:
- «f) Qualquer outra etapa importante do estudo, incluindo a data de registo do estudo no registo eletrónico de estudos pós-autorização mantido pela Agência.».

Artigo 2.º

Entrada em vigor e aplicação

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é aplicável a partir de 12 de fevereiro de 2026.

Todavia, os pontos 7) e 9) do artigo 1.º são aplicáveis a partir da data de entrada em vigor.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 22 de julho de 2025.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN