

27 July 2012
EMA/228816/2012 – v.2
Patient Health Protection

Domande e risposte sulle misure pratiche di transizione per l'applicazione della legislazione farmacovigilanza

Aggiornamento luglio 2012

Introduzione

Questo documento di domande e risposte (di seguito denominato Q&A-*Question and Answer*) fornisce delle considerazioni di ordine pratico relative alle fasi iniziali di applicazione della legislazione di farmacovigilanza (Regolamento (UE) N. 1235/2010 e direttiva 2010/84/EU). Le Q&A si applicano a tutti i medicinali per uso umano, indipendentemente dalla procedura di autorizzazione. Eventuali casi particolari dipendenti dalla procedura di autorizzazione (procedura centralizzata rispetto a procedura di mutuo riconoscimento/procedura decentrata o soltanto procedura nazionale) sono evidenziati quando appropriato.

Il documento Q&A dovrebbe essere letto congiuntamente con le disposizioni transitorie della Commissione Domande e Risposte. Le domande e risposte contenute in questo documento rappresentano il punto di vista dell'EMA e degli Stati Membri e sono state oggetto di consultazione con la Commissione Europea. In caso di dubbi si fa riferimento ai documenti normativi sopracitati, Direttiva dell'Unione e Regolamento, nonché al Regolamento di Esecuzione della Commissione (UE) N. 520/2012.

Questo documento fornisce una serie di domande e risposte per chiarire gli elementi procedurali correlati all'applicazione della nuova legislazione. Le domande sono organizzate nelle seguenti tematiche:

- Linee guida sulle norme di Buone Pratiche di Farmacovigilanza (GVP)
- Fascicolo di riferimento del sistema di Farmacovigilanza (PSMF) e sintesi del sistema di farmacovigilanza
- Piano di Gestione del Rischio (RMP)

- Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS)
- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) ed elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (EURD list)
- Monitoraggio della letteratura
- Informazioni sul prodotto e simbolo nero
- Segnalazione delle sospette Reazioni avverse ai farmaci (ADR) e gestione del segnale
- Rinnovi

Il Regolamento e la Direttiva sopra descritti sono entrati in vigore, rispettivamente, il 2 luglio e il 21 luglio 2012. Pertanto le Q&A indicano 2/21 luglio 2012 quando si fa riferimento alle date delle domande di autorizzazione sia dei medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata (CAPs) sia dei medicinali autorizzati a livello nazionale (NAPs), compresi quelli autorizzati tramite procedura di mutuo riconoscimento e decentrata (MRP/DCP).

Questo documento sarà aggiornato con ulteriori chiarimenti con l'avanzamento dell'applicazione della nuova legislazione di [farmacovigilanza](#).

Ulteriori domande sull'applicazione della nuova legislazione di [farmacovigilanza](#) che possono essere considerate utili da aggiungere a queste Q&A possono essere inviate per email all'indirizzo di posta QandA-PV-legislation@ema.europa.eu. Non saranno fornite risposte personali ma le domande ricevute saranno riesaminate regolarmente e costituiranno la base per ulteriori domande ed eventuali aggiornamenti di domande e risposte. Ciò non pregiudica qualsiasi richiesta formale di informazioni o documenti che le parti coinvolte possono rivolgere all'EMA.

Per quesiti relativi a specifici medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata, si consiglia ai richiedenti e ai titolari di AIC di contattare il loro *Product Team Leader*, soprattutto per procedure regolatorie che inizieranno prima di luglio 2012 e continueranno dopo luglio 2012 e che possono quindi essere coinvolti dalla nuova legislazione.

Per quesiti relativi a specifici medicinali autorizzati tramite procedura MRP/DCP, si consiglia ai richiedenti e ai titolari di AIC di interfacciarsi con lo Stato Membro di Riferimento (RMS). Per i medicinali autorizzati soltanto a livello nazionale, si consiglia ai richiedenti e ai titolari di AIC di contattare le Autorità nazionali competenti.

Alla fine di questo documento si trova una lista di abbreviazioni usate nei paragrafi di questo documento.

1. Linee Guida sulle norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP)

1.1. Dove posso trovare informazioni sulle norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP)?

Al fine di supportare l'applicazione della nuova legislazione di farmacovigilanza, una nuova serie di linee guida per la conduzione della farmacovigilanza nell'UE è in via di sviluppo, la quale, una volta adottata, sostituirà l'attuale Volume 9A delle Regole che governano i prodotti medicinali nell'UE.

Per maggiori informazioni sulle GVP, si prega di fare riferimento alle informazioni GVP sul [sito dell'EMA](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcd1).

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcd1).

1.2. Il Volume 9A resterà in vigore dopo luglio 2012? (Aggiornamento luglio 2012)

Con l'attuazione della nuova legislazione di farmacovigilanza nel luglio 2012, il Volume 9A sarà sostituito dalla guida sulle norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP). Tuttavia, le GVP indicheranno dove c'è un periodo di transizione per l'applicazione dei nuovi requisiti e/o dove non sono ancora disponibili i moduli GVP. Il Volume 9A rimane il documento di riferimento fino al termine del periodo di transizione o fino al momento in cui gli specifici moduli GVP non saranno pubblicati come definitivi. Le versioni definitive dei moduli GVP sono reperibili sul [sito dell'EMA](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c).

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

2. Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza (PSMF) e riassunto del sistema di farmacovigilanza

2.1. Quando sarà obbligatorio introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza nella mia autorizzazione all'immissione in commercio?

Dopo il 2 luglio 2012 (per i CAPs) e il 21 luglio 2012 (per i NAPs/MRP/DCP), è richiesto ai richiedenti/titolari di AIC di includere un riassunto del sistema di farmacovigilanza dei richiedenti/titolari di AIC:

- Al momento della presentazione di una iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio
- Per le AIC già esistenti (MAS), nei seguenti casi a seconda della prima data utile:
 - i. Al momento della presentazione della domanda di rinnovo,
 - ii. Al momento della presentazione della domanda di rinnovo annuale di un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni tramite procedura centralizzata,
 - iii. entro il 2 (per i CAPs) / 21 (per i NAPs/MRP/DCP) luglio 2015.

Questi requisiti si applicano a tutte le esistenti AIC, con o senza la descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza (DDPS) nel loro dossier.

In accordo con le Domande e Risposte della Commissione sulle misure di transizione, per le iniziali domande di autorizzazione all'immissione in commercio e per le domande di rinnovo dell'AIC, ancora in corso al 2/21 luglio 2012, durante il corso della procedura di valutazione non vige l'obbligo di sostituire la Descrizione Dettagliata del Sistema di Farmacovigilanza (DDPS) con il riassunto del sistema di farmacovigilanza. In queste circostanze, il richiedente dell'AIC può volontariamente integrare le proprie domande durante la valutazione sotto certe condizioni (cfr. domanda 2.2). Se la domanda non è aggiornata durante la valutazione, si applicano le stesse regole per le AIC esistenti (cfr. domanda 2.2).

Il PSMF non è parte del dossier di AIC ed è mantenuto indipendentemente dall'AIC. Dovrebbe essere permanentemente disponibile per le ispezioni ed essere fornito entro 7 giorni se l'Autorità competente lo richiede.

2.2. È possibile introdurre il PSMF prima della scadenza obbligatoria?

- **Per le iniziali domande di AIC e per le domande di rinnovo di AIC (MAAs), in corso, ovvero presentate prima del 2/21 luglio 2012 ma finalizzate dopo quella data**

Su propria iniziativa, i richiedenti/titolari di AIC possono sostituire dopo il 2/21 luglio 2012 nelle loro domande in corso la descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza con il nuovo riassunto del sistema di farmacovigilanza a patto che il PSMF sia pienamente conforme con i nuovi requisiti legali come disposto dal Regolamento di Esecuzione della Commissione e come dettagliato nel Modulo II GVP.

Per ragioni pratiche per i CAPs, se i richiedenti/titolari di AIC vogliono integrare le loro domande, l'EMA raccomanda fortemente le seguenti tempistiche per presentare il riassunto del sistema di farmacovigilanza:

- Per le iniziali domande di AIC in corso,
 - al 121° giorno ovvero al momento delle risposte alla lista di domande o al più tardi entro il 181° giorno (risposte alla lista di questioni *outstanding*) della procedura
- Per le domande di rinnovo di AIC in corso,
 - al momento delle risposte alla lista di domande (se presenti), se la tempistica lo permette e previo accordo con l'EMA.

Per i NAPs/MRP/DCP, l'introduzione del riassunto del sistema di farmacovigilanza nel corso della procedura dovrebbe essere concordata con lo Stato Membro di riferimento per il mutuo riconoscimento e la procedura decentrata o l'Autorità nazionale competente interessata nei casi di domande per medicinali autorizzati solamente a livello nazionale.

- **Per le AIC esistenti approvate prima del 2/21 luglio 2012 e per le domande in corso al momento dell'applicazione che non sono state aggiornate durante la fase di valutazione**

Su base volontaria, i titolari di AIC possono introdurre un riassunto del sistema di farmacovigilanza a uno stadio precoce nel periodo tra 2/21 luglio 2012 e 2/21 luglio 2015, a condizione che il PSMF sia pienamente conforme ai nuovi requisiti legali, come disposto dal Regolamento di Esecuzione della Commissione e come dettagliato nel Modulo II GVP (cfr. domande 2.3 e 2.4).

Questo si applica anche alle autorizzazioni all'immissione in commercio concesse dopo il 2/21 luglio 2012 ma per le quali le domande sono state presentate prima dell'applicazione della nuova legislazione e che non erano aggiornate ai nuovi requisiti durante la fase di valutazione.

2.3. Come è possibile introdurre il PSMF e il riassunto del sistema di farmacovigilanza in anticipo rispetto alla scadenza obbligatoria? (Aggiornamento luglio 2012)

Al fine di introdurre, su base volontaria, il riassunto del sistema di farmacovigilanza a una esistente autorizzazione in commercio, il titolare di AIC deve essere in grado di adeguarsi pienamente ai nuovi requisiti legali per il PSMF, come disposto dal Regolamento di Esecuzione della Commissione e come dettagliato nel Modulo II GVP. Al fine di aggiornare il dossier, è richiesto al titolare di AIC di fornire nel Modulo 1.8.1. del dossier il riassunto del sistema di farmacovigilanza che deve comprendere i seguenti elementi:

- certificazione del fatto che il richiedente dispone di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza,
- gli Stati Membri nei quali la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza risiede ed esercita le sue funzioni,
- informazioni per contattare la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza,
- dichiarazione firmata dal richiedente/titolare di AIC che certifichi che egli dispone dei mezzi necessari per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel Titolo IX della Direttiva 2001/83/EC,
- riferimento al luogo in cui è conservato il PSMF per il medicinale in questione.

Il richiedente/titolare di AIC può unire queste informazioni in una singola dichiarazione, firmata dal richiedente/titolare dell'AIC e QPPV. Se disponibile, il numero di PSMF assegnato dall'extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPD) deve essere incluso alla dichiarazione (cfr. domanda 2.14).

Al fine di introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza nell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'AIC deve presentare una variazione. La classificazione della variazione sarà definita nelle linee guida revisionate. In attesa della pubblicazione della linea guida revisionata della classificazione della variazione, il tipo di variazione è stato definito tramite una

procedura di Articolo 5 in accordo con il Regolamento (EC) N. 1234/2008. Per ulteriori informazioni, vedere la domanda 2.4

2.4. Se la linea guida revisionata della classificazione delle variazioni non è ancora disponibile a luglio 2012, quale tipo di variazione deve essere presentata per includere il riassunto del sistema di farmacovigilanza? (Aggiornamento luglio 2012)

In attesa della pubblicazione della linea guida sulla classificazione delle variazioni aggiornata, il CMDh ha emanato una raccomandazione sulla classificazione di due variazioni "unforeseen" ai sensi dell'Articolo 5 del Regolamento (EC) N. 1234/2008, una per l'introduzione del riassunto del sistema di farmacovigilanza e l'altra per le modifiche a nomi e recapiti del QPPV e ai luoghi in cui è conservato il PSMF, che possono essere trovate sul sito web del CMDh (<http://www.hma.eu/293.html>). Queste sono classificate come variazioni di tipo IA_{IN} e sono applicabili sia ai medicinali autorizzati con procedura centralizzata sia ai medicinali autorizzati tramite procedura di mutuo riconoscimento e decentrata.

2.5. È possibile presentare una variazione nell'ambito di un grouping per introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza per tutti i medicinali di un titolare dell'AIC in tutti gli Stati Membri?

L'Articolo 7.2(a) del Regolamento (EC) N. 1234/2008 dispone la possibilità per un titolare dell'AIC di raggruppare diverse variazioni di tipo IA/IA_{IN} con una sola notifica alla medesima Autorità competente. Per esempio una tipo IA o IA_{IN} che coinvolge diversi medicinali può essere raggruppata per lo stesso titolare dell'AIC. Si prega di consultare i consigli sulle procedure post-autorizzative sul sito EMA – [Grouping of variations](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000086.jsp&mid=WC0b01ac058013f56c&jenabled=true) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000086.jsp&mid=WC0b01ac058013f56c&jenabled=true).

Pertanto, lo stesso titolare dell'AIC può presentare una variazione *grouping* di Tipo IA_{IN} che include solo quei medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata al fine di introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza allo stesso tempo per tutti i CAPs pertinenti.

Il concetto di *worksharing* non si applica alle variazioni di tipo IA/IA_{IN}. Pertanto la stessa variazione che riguarda anche medicinali autorizzati a livello nazionale dovrà essere presentata indipendentemente alle Autorità competenti di ogni Stato Membro e può essere anche raggruppata per Stati Membri. Tuttavia, sono possibili accordi per il *grouping* di variazioni di tipo IA/IA_{IN} nelle procedure di mutuo riconoscimento che sono dettagliate nelle [Best Practice Guides](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_094_2003_Rev16_-_clean_2012_03.pdf) (http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_094_2003_Rev16_-_clean_2012_03.pdf) per la presentazione e valutazione delle variazioni nella procedura di mutuo riconoscimento.

2.6. Se l'autorizzazione all'immissione in commercio non contiene una DDPS, è necessario mantenere un PSMF e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza?

Come stabilito dalle Q&A sulle disposizioni di transizione della Commissione, l'obbligo di mantenere un PSMF si applica a tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio indipendentemente dalla presenza del DDPS. Di conseguenza, un riassunto del sistema di farmacovigilanza deve essere presentato al momento del rinnovo dell'AIC o tramite una apposita variazione entro il 2/21 luglio 2015.

2.7. Dove deve essere inserito il riassunto del sistema di farmacovigilanza nella presentazione della domanda di AIC/rinnovo/variazione? (Aggiornamento luglio 2012)

Le seguenti informazioni devono essere fornite come parte del riassunto del sistema di farmacovigilanza nel Modulo 1.8.1 del dossier:

- certificazione del fatto che il richiedente/titolare di AIC dispone di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza,
- lo Stato Membro in cui la persona qualificata risiede ed esercita le sue funzioni,
- informazioni per contattare la persona qualificata,
- dichiarazione firmata dal richiedente/titolare di AIC che certifichi che egli dispone dei mezzi necessari per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel Titolo IX della Direttiva 2001/83/EC,
- riferimento al luogo in cui è conservato il PSMF per il medicinale in questione.

Il richiedente/titolare dell'AIC può unire queste informazioni in una sola dichiarazione, firmata dallo stesso richiedente/titolare dell'AIC e dalla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza (QQPV). Se disponibile, il numero di PSMF assegnato dall'extended Eudravigilance Product Dictionary (XEVMPD) deve essere incluso nella dichiarazione (cfr. domanda 2.14).

2.8. E' possibile inserire il riassunto del sistema di farmacovigilanza nella domanda di rinnovo annuale dell'AIC condizionata di una procedura centralizzata?

Il riassunto del sistema di farmacovigilanza deve essere presentato come parte della domanda di rinnovo annuale per un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata tramite procedura centralizzata, ai sensi dell'Articolo 14(7) del Regolamento (EC) 726/2004.

2.9. E' possibile inserire il riassunto del sistema di farmacovigilanza in una domanda di estensione in accordo all'Annex I del Regolamento (EC) N. 1234/2008?

La presentazione del riassunto del sistema di farmacovigilanza è generalmente prevista come una variazione *grouping* con la domanda di estensione. Per le procedure di Mutuo Riconoscimento/Decentrata la cui estensione porterà a una nuova autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto del sistema di farmacovigilanza può essere incluso nella domanda di estensione.

2.10. Quali informazioni saranno rese pubbliche sul portale web UE riguardo ai recapiti della persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza e alle ubicazioni del PSMF? Quali informazioni sui QPPV saranno resi pubblici?

L'Articolo 26(1)(e) del Regolamento (EC) N. 726/2004 stabilisce una responsabilità all'EMA, in collaborazione con gli Stati Membri, di rendere pubblica, almeno, una lista di ubicazioni nell'Unione dove sono conservati i PSMF e le informazioni di contatto per richieste di farmacovigilanza, per tutti i medicinali per uso umano autorizzati nell'Unione. Su queste basi:

➤ Richieste di farmacovigilanza

L'EMA pubblicherà le informazioni di contatto per richieste di farmacovigilanza sui dati presentati in base all'Articolo 57(2) del Regolamento (EC) N. 726/2004, come segue:

- indirizzi email per richieste di farmacovigilanza (Art 57(2) campo dati AP.7 enquiryemail)
- Numero telefonico per richieste di farmacovigilanza (Art 57(2) campo dati AP.8 enquiryphone)

➤ Ubicazione del PSMF

L'EMA pubblicherà le ubicazioni nell'Unione dove sono conservati i PSMF, sui dati presentati secondo l'Articolo 57(2) del Regolamento (EC) N. 726/2004, come segue:

- Codice assegnato al PSMF (Art 57(2) campo dati MF.2 ev_code)
- Nome dell'Azienda (Art 57(2) campo dati MF.3 mflcompany)
- Codice paese di ubicazione del PSMF (Art 57(2) campo dati MF.10 mflcountrycode)

Nessuna informazione sulla QPPV sarà pubblicata dall'EMA a meno che non sia la stessa di quella elencata sopra (Art 57(2) XEVMPD campo dati AP.7, AP.8, MF.2, MF.3, o, MF.10).

2.11. Quali modifiche al riassunto del sistema di farmacovigilanza richiedono una variazione?

L'introduzione iniziale del riassunto del sistema di farmacovigilanza richiede la presentazione di una variazione (cfr domanda 2.3).

Per quelle informazioni presenti nel riassunto del sistema di farmacovigilanza, modifiche alla QPPV e/o alle informazioni di contatto della QPPV e/o all'ubicazione del PSMF, è richiesta la presentazione di una domanda di variazione in accordo alla linea guida della classificazione delle variazioni.

2.12. È necessario avere un PSMF in atto e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza per i medicinali a base di erbe?

L'obbligo per gestire un sistema di farmacovigilanza e per mantenere e rendere disponibile su richiesta un PSMF si applica anche ai medicinali tradizionali a base di erbe.

Tuttavia, l'obbligo per presentare il riassunto del sistema di farmacovigilanza non si applica alla registrazione per impiego tradizionale. Per analogia al periodo di transizione per i medicinali, il PSMF dei medicinali tradizionali a base di erbe deve essere messo in atto non più tardi del 21 luglio 2015.

Per gli altri medicinali a base di erbe che non rientrano nell'ambito della registrazione per l'impiego tradizionale, l'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza si applica per qualsiasi iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata dopo 2/21 luglio 2012, o per le AIC in essere al tempo del rinnovo o al più tardi entro il 2/21 luglio 2015 (cfr. domande 2.1 e 2.2).

2.13. È necessario avere un PSMF in atto e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza per i medicinali omeopatici?

L'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza, per mantenere e rendere disponibile su richiesta un PSMF e per presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza non si applica ai medicinali omeopatici registrati tramite procedura di registrazione semplificata.

Per gli altri medicinali omeopatici che non rientrano nell'ambito della registrazione semplificata, l'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza si applica per qualsiasi iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata dopo 2/21 luglio 2012, o per le AIC in essere al tempo del rinnovo o al più tardi entro il 2/21 luglio 2015 (cfr. domande 2.1 e 2.2).

2.14. I richiedenti/titolari di AIC come possono acquisire un PSMF number per il loro PSMF? (Nuovo luglio 2012)

Il PSMF *number* è un codice unico (EVCODE) assegnato dal sistema eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPD) a uno specifico *master file* e *master file location*.

I richiedenti/titolari di AIC sono invitati a richiedere un PSMF *number* per il loro PSMF in anticipo rispetto alla relativa domanda di introduzione del PSMF (autorizzazione all'immissione in commercio, domanda di rinnovo o di variazione), al fine di includere il PSMF *number* nella loro domanda, nel Modulo 1.8.1.

Il richiedente deve presentare per via elettronica nell'eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPD) le informazioni sulla PSMF *location* usando il concordato formato eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVPRM) di cui al Capo IV, Articolo 26, paragrafo 1 (a) del Regolamento di Esecuzione della Commissione. L'XEVMPD assegnerà quindi il codice unico (EVCODE) alla *master file location* quando l'XEVPRM è processato (un messaggio con il codice unico EVCODE sarà inviato all'interno del sistema). Si prega di consultare la guida sulla presentazione elettronica delle informazioni sui medicinali pubblicata sul sito EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000_496.jsp&mid=WC0b01ac058058f329). Queste informazioni si trovano anche nel Modulo II GVP (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129133.pdf) sul PSMF.

Il richiedente/titolare di AIC deve includere il numero di riferimento del PSMF nella domanda, nel Modulo 1.8.1.

Nei casi in cui il titolare di AIC abbia due differenti PSMF nella stessa *location*, deve ottenere due distinti EVCODE dall'XEVMPD riguardanti due differenti PSMF *location entries*. Queste due PSMF *location* saranno identiche ma il campo di commento all'interno della PSMF *location* dell'XEVMPD deve essere utilizzato dal titolare dell'AIC per includere un riferimento interno per distinguere quale PSMF è correlato allo specifico PSMF *location* EVCODE.

Eventuali richieste tecniche relative alla presentazione per via elettronica ai sensi dell'Art. 57 devono essere inviate a: art57@ema.europa.eu.

2.15. È disponibile un “PSMF template” a seguito della nuova normativa di farmacovigilanza? (Nuovo luglio 2012)

Non vi è uno specifico “PSMF template” sviluppato a seguito della nuova normativa di farmacovigilanza. La struttura e il contenuto del PSMF, così come la sua conservazione, sono definiti dal Regolamento di Esecuzione della Commissione e nel Modulo II GVP.

2.16. Pharmacovigilance Master File location: è possibile che il server del PSMF sia fisicamente ubicato e gestito al di fuori dell'UE, se viene convalidato e reso operativo/accessibile 24/7 per i mercati UE e le EU QPPV? (Nuovo luglio 2012)

Ai sensi dell'articolo 5 (3) del Regolamento di Esecuzione della Commissione, il PSMF può essere conservato in forma elettronica, a condizione che i supporti utilizzati per l'archiviazione siano leggibili nel tempo e che una copia stampata ben strutturata sia disponibile per gli audit e le ispezioni.

Inoltre, l'Articolo 7 del Regolamento di Esecuzione precisa che:

1. Il PSMF deve essere collocato o presso il sito dell'Unione in cui si svolgono le principali attività di farmacovigilanza del titolare di AIC sia o presso il sito dell'Unione in cui opera la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza.
2. Il titolare dell'AIC deve garantire che la persona qualificata per la farmacovigilanza abbia accesso permanente al PSMF.
3. Il PSMF deve essere permanentemente e immediatamente disponibile per l'ispezione presso il sito dove è conservato.

Se il PSMF è conservato in forma elettronica conformemente all'articolo 5 (3) è sufficiente, ai fini del presente articolo, che i dati memorizzati in formato elettronico siano disponibili direttamente nel sito in cui il PSMF è conservato.

3. Piano di gestione del rischio (RMP - Risk management plan)

3.1. È obbligatorio avere un piano di gestione del rischio per una iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio?

Tutti i richiedenti che presentano una iniziale domanda di AIC dopo il 2/21 luglio 2012 indipendentemente dalle base legali della loro domanda, sono obbligati a presentare un RMP. Questo include anche le domande di AIC dei medicinali generici.

Per le domande di AIC in corso al 2/21 luglio 2012 che non contengono un RMP, non è obbligatorio presentare un RMP durante la procedura di valutazione.

3.2. È necessario continuare ad applicare il RMP per i medicinali già esistenti?

Per quelle AIC approvate prima del 2/21 luglio 2012 con un RMP esistente, il titolare dell'AIC deve continuare ad applicare e aggiornare il RMP come dettagliato nel Modulo V GVP.

3.3 Per il piano di gestione del rischio da presentare subito dopo il 2/21 luglio 2012, quale formato deve essere usato? (Aggiornamento luglio 2012)

Come stabilito nel Regolamento di Esecuzione della Commissione, il nuovo formato e i contenuti per i RMPs si applicano a decorrere dal 10 gennaio 2013 ai nuovi o aggiornati RMPs presentati a partire da tale data. Il *template* per il RMP sarà aggiornato e dovrebbe essere disponibile intorno a settembre 2012.

Durante il periodo di transizione, i richiedenti e i titolari di AIC possono utilizzare sia il nuovo sia il vecchio formato per un nuovo RMP o un aggiornamento del RMP. Se ci sono le condizioni e tipi di studio di cui all'Articolo 21a, 22 e 22a della direttiva 2001/83/EC o all'articolo 9(4), 10a, 14(7) e 14(8) del Regolamento (EC) N. 726/2004 questi devono anche essere inclusi nel RMP qualsiasi sia il formato utilizzato.

3.4. Saranno resi pubblici i riassunti dei RMP?

Si ricorda ai titolari di AIC che il riassunto del RMP sarà pubblicato sul portale web dell'EMA per i medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata e sui portali web delle Autorità nazionali per i medicinali autorizzati tramite procedura nazionale.

Questo requisito si applica anche ai medicinali già esistenti aventi un RMP. Il riassunto del RMP seguirà il nuovo formato e il contenuto come stabilito dal Regolamento di Esecuzione della Commissione e come dettagliato nel modulo V delle GVP. La linea guida per la preparazione dei riassunti del RMP e un dettagliato piano per la pubblicazione dei riassunti del RMP saranno pubblicati a tempo debito.

3.5. È necessario presentare un RMP per i medicinali tradizionali a base di erbe?

La presentazione di un RMP non è obbligatoria per una domanda di un medicinale tradizionale a base di erbe.

Per altri medicinali a base di erbe che non rientrano nell'ambito della registrazione a impiego tradizionale, sarà obbligatorio un RMP per qualsiasi domanda di AIC successiva al 2/21 luglio 2012.

3.6. Si deve presentare un RMP per i medicinali omeopatici?

La presentazione di un RMP non è obbligatoria per i medicinali omeopatici registrati tramite la procedura semplificata.

Per altri medicinali omeopatici che non rientrano nell'ambito della registrazione semplificata, sarà obbligatorio un RMP per qualsiasi domanda iniziale di AIC successiva al 2/21 luglio 2012.

3.7. Quale formato e contenuto per un RMP si devono utilizzare in caso di una nuova domanda presentata attraverso procedura decentrata/di mutuo riconoscimento? (Nuovo luglio 2012)

Fino a quando non sarà applicato il nuovo formato e contenuto del RMP, previsto per il 10 gennaio 2013, il formato e il contenuto del RMP per i medicinali generici e ibridi devono essere conformi al RMP concordato dagli Stati Membri di Riferimento (RMS). Qualsiasi questione in relazione al contenuto dettagliato di un RMP deve essere chiarita e concordata con il RMS.

4. Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS – Post-authorisation safety studies)

4.1. Le nuove procedure per il protocollo dei PASS, aggiornamenti e rapporto finale dello studio, si applicano agli studi PASS non interventistici se presentati dopo il 2/21 Luglio 2012?

Le nuove procedure per la presentazione e valutazione di un protocollo PASS non interventistico, gli aggiornamenti sostanziali e i risultati finali dello studio come previsto negli Articoli da 107n a 107q della Direttiva 2001/83/CE si applicano solamente agli studi PASS che sono stati imposti dopo il 2/21 Luglio 2012 come condizione per l'AIC.

Questi studi devono essere identificati nel RMP. Per i CAPs, gli studi saranno allo stesso modo inseriti nell'Allegato II dell'AIC. Per i CAPs questo significa PASS non interventistico imposto attraverso una decisione della Commissione rilasciata dopo il 2 luglio 2012, compresi quelli con un parere che potrebbe essere stato adottato nei mesi precedenti luglio 2012. Per i NAPs, si anticipa che essi rispecchieranno le decisioni nazionali dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4.2. Come saranno incoraggiati i titolari di AIC a condurre studi congiunti?

Nei casi in cui si renda necessario un PASS congiunto che coinvolge più di un medicinale, l'Autorità nazionale competente o l'EMA incoraggeranno i titolari di AIC interessati ad accordarsi per sviluppare un unico protocollo per lo studio e a condurre lo studio congiuntamente. L'Autorità nazionale competente o l'EMA possono imporre come condizione all'AIC un nucleo comune di protocollo o elementi chiave all'interno di un protocollo che i titolari di AIC interessati dovranno implementare nei tempi definiti dalla richiesta.

4.3. È necessario registrare gli studi PASS? (Aggiornamento luglio 2012)

L'EMA avrà cura di rendere pubblico sul proprio portale web i protocolli e gli abstract dei PASS che rientrano nell'ambito delle nuove procedure che coinvolgono il PRAC. Al fine di raggiungere questo livello di trasparenza, i titolari di AIC devono avere informazioni sullo studio, incluso il protocollo di studio, registrato prima dell'inizio della raccolta di dati nel [registro elettronico](#)

(<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>) per gli studi non interventistici sulla sicurezza post-autorizzazione che è gestito dall'EMA (vedi domanda 4.4). Questo non pregiudica qualsiasi disposizione nazionale sulla presentazione/registrazione.

Si prega di riferirsi al Modulo VIII delle GVP, per ulteriori dettagli sulle informazioni da fornire nel registro elettronico degli studi.

4.4. Dove si devono registrare gli studi PASS? (Nuovo luglio 2012)

L'EMA stabilirà e manterrà un registro EU PAS (Post-Authorisation Studies) che permetterà di registrare gli studi PASS non-interventistici, come descritto nel Modulo VIII delle GVP. Prima che il registro EU PAS diventi pienamente operativo, gli studi devono essere registrati nel [registro di ENCePP degli studi \(http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp\)](http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp). L'EMA invierà una un *acknowledgement* che la domanda è stata ricevuta, con la data e il numero di registrazione.

4.5. Come saranno comunicati ai titolari di AIC i singoli requisiti nazionali sulle informazioni per i PASS? (Aggiornamento luglio 2012)

I requisiti degli Stati Membri per la trasmissione delle informazioni sugli studi di sicurezza non interventistici post-autorizzazione promossi, gestiti o finanziati dal titolare dell'AIC volontariamente o in virtù di un obbligo, possono essere trovati come allegati (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129147.pdf) al Modulo VIII GVP.

Questi requisiti non riguardano la situazione di studi condotti in un solo Stato Membro in cui tale Stato richiede lo studio secondo l'Articolo 22a della Direttiva 2001/83/EC, nel qual caso il titolare di AIC deve presentare il progetto di protocollo e le altre informazioni sullo studio all'Autorità nazionale competente dello Stato Membro in cui lo studio è condotto.

Queste tabelle coprono i requisiti per la trasmissione di informazioni alle Autorità regolatorie nazionali ma non a comitati etici, commissioni di revisione nazionali o altri organismi esistenti conformemente alla legislazione nazionale.

4.6. In quale formato deve essere presentato il protocollo dei PASS dopo il 2/21 luglio 2012? (Nuovo luglio 2012)

Come stabilito dal Regolamento di Esecuzione della Commissione, il nuovo formato e il contenuto dei protocolli, degli *abstract* e delle relazioni finali per gli studi PASS non-interventistici imposti come condizione all'autorizzazione all'immissione in commercio si applicano dal 10 gennaio 2013. Tuttavia, in assenza di una guida pre-esistente per il formato dei protocolli degli studi PASS, i titolari di AIC sono fortemente incoraggiati a utilizzare il nuovo formato e i contenuti stabiliti dal

Regolamento di Esecuzione della Commissione e come dettagliato nel Modulo VIII delle GVP per qualsiasi protocollo, presentati subito dopo luglio in conformità ai requisiti stabiliti dalla normativa.

5. I Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (EURD – European Union Reference Date)

5.1. Quale sarà la procedura da seguire per la valutazione dello PSUR a partire da luglio 2012?

La procedura unica di valutazione concernente solo i NAPs/MRP/DCP non inizierà nel 2012. L'EMA comunicherà ulteriori informazioni nel 2013.

La procedura per i diversi tipi di medicinali è riassunta di seguito:

- Per un unico CAP (es. per una sostanza o associazione di sostanze attive contenute in un solo medicinale che è autorizzato centralmente), qualsiasi PSUR presentato a partire dal 2 luglio 2012 seguirà la nuova procedura che coinvolge il PRAC come dettagliato nel Modulo VII delle GVP.
- Per diversi CAPs che contengono la stessa sostanza attiva o una associazione di sostanze attive e dove le date di presentazione sono armonizzate, sarà seguita la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.
- Da quando l'elenco EURD diventerà vincolante, nel caso in cui CAPs e NAPs/MRP/DCP contengano la stessa sostanza attiva o una associazione di sostanze attive, sarà seguita la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.
- Per i NAPs/MRP/DCP contenenti la stessa sostanza attiva o associazione di sostanze attive, che sono autorizzati in più di uno Stato membro e che seguono l'attuale schema di *worksharing* (WS), si prega di fare riferimento al sito HMA (<http://www.hma.eu/80.html>) dove sono fornite le disposizioni per la valutazione di questi PSUR sino a quando non sarà implementata la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.
- Per i NAPs/MRP/DCP contenenti la stessa sostanza attiva o associazione di sostanze attive, che sono autorizzati in più di uno Stato membro e che non rientrano nell'attuale schema di *worksharing* (WS), la valutazione dello PSUR rimane a livello nazionale individuale fino a che non sarà implementata la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.

Si sottolinea che per i NAPs identificati dal titolare dell'AIC come non autorizzati in più di uno Stato Membro, la valutazione dello PSUR rimarrà a livello nazionale individuale poiché esso è fuori dall'ambito della procedura unica di valutazione definita nella legislazione.

5.2. In quale formato si deve presentare lo PSUR dopo il 2/21 luglio 2012? (Aggiornamento luglio 2012)

Come stabilito nel Regolamento di Esecuzione della Commissione, il nuovo formato e il contenuto dello PSUR si applica a decorrere dal 10 gennaio 2013. Il periodo di transizione si applicherà in base alla data di presentazione dello PSUR e non alla *data lock point*. Gli PSUR con data di presentazione dopo il periodo di transizione, devono seguire il nuovo formato e contenuto così come stabilito nel Regolamento di Esecuzione della Commissione.

Durante il periodo di transizione, i richiedenti e i titolari di AIC possono usare sia il vecchio formato e contenuto (Volume 9A) sia il nuovo (Regolamento di Esecuzione della Commissione) per lo PSUR, indipendentemente dal tipo di procedura seguita nella valutazione. Durante il periodo di transizione, in base al Volume 9A, vengono accettati anche i *summary bridging reports* e gli *PSUR addendum reports*.

Gli PSUR, i *summary bridging reports* e gli *PSUR addendum reports* presentati in accordo al vecchio formato (Volume 9A) durante il periodo di transizione, dovranno includere una valutazione critica del rapporto beneficio/rischio nello PSUR, nel *summary bridging report* e nello *PSUR addendum report* o in allegato alla lettera di presentazione.

5.3. Si deve includere il line listing nello PSUR?

Gli PSUR preparati con il nuovo formato e contenuto non dovranno includere il line listing. Tuttavia è possibile che i titolari di AIC lo dovranno fornire su richiesta dell'EMA o delle Autorità competenti.

Durante il periodo di transizione, gli PSUR presentati con il vecchio formato e contenuto devono contenere i *line listings* come da Volume 9A.

5.4. Quali sono le tempistiche per la presentazione degli PSUR durante il periodo di transizione? (Aggiornamento luglio 2012)

Gli PSUR presentati durante il periodo di transizione, indipendentemente se seguono il vecchio o il nuovo formato, devono essere presentati entro 70 o 90 giorni dalla DLP così come stabilito dal modulo VII delle GVP e come di seguito riportato:

- entro 70 giorni di calendario dalla DLP per gli PSUR che coprono intervalli fino a 12 mesi; e
- entro 90 giorni di calendario dalla DLP per gli PSUR che coprono intervalli superiori a 12 mesi;

- la tempistica per la presentazione degli PSUR richiesti ad hoc dalle Autorità competenti sarà di norma specificata nella richiesta, altrimenti gli PSUR richiesti ad hoc devono essere presentati entro 90 giorni dalla DLP.

Quando si applicano le regole dei 60 giorni per la presentazione degli PSUR con una DLP prima del 2/21 luglio, se la data di presentazione cade dopo il 2/21 luglio, lo PSUR deve essere presentato in conformità ai nuovi requisiti sopra descritti.

5.5. In che modo saranno valutati i casi non gravi occorsi dentro e fuori l'Area Economica Europea (EEA)?

La normativa non richiede l'inserimento in EudraVigilance di sospette ADRs non gravi avvenute fuori dall'Area Economica Europea. Inoltre non c'è alcun riferimento legale nella normativa che preveda che l'EMA, durante il periodo di transizione, accetti le ADR non gravi avvenute in EEA, fino all'istituzione del sistema centralizzato delle segnalazioni di ADR in EudraVigilance dopo l'audit dello stesso.

I titolari di AIC hanno la responsabilità di inserire i casi non gravi (a livello mondiale) nella *Summary tabulations* dello PSUR, di valutare questi casi non gravi insieme al resto delle informazioni di sicurezza, di comunicare, quando possibile, le conclusioni di queste analisi alle Autorità regolatorie, seguendo la procedura appropriata e integrando le conclusioni nella(e) sezione(i) pertinente(i) dello PSUR.

Le Autorità nazionali competenti degli Stati membri possono ricevere informazioni per casi non gravi direttamente dagli operatori sanitari e dai pazienti e possono richiedere, quando rilevante, un'analisi di questi casi ai titolari di AIC.

Si prega di fare riferimento alla domanda 8.1 per i requisiti per la presentazione dei singoli rapporti facilitati di casi non gravi all'interno dell'Area Economica Europea (EEA).

5.6. Come e a chi si deve presentare lo PSUR? (Aggiornamento luglio 2012)

Fino a quando l'EMA non istituisce il nuovo archivio, i titolari di AIC dovranno presentare lo PSUR a tutte le Autorità competenti degli Stati Membri nei quali è autorizzato il medicinale.

Nel caso specifico, la presentazione deve avvenire in accordo al documento "[Requirements for submission of PSUR for CAPs and NAPs during the transitional period](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127656.pdf)" pubblicato sul sito dell'EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127656.pdf).

Per i CAPs, si continuerà ad utilizzare il [format eCTD](#).

5.7. Fino a quando l'elenco EURD non sarà pubblicato e diverrà vincolante, si deve continuare a presentare gli PSUR di un medicinale generico, il cui ciclo di presentazione è riportato come una condizione all'AIC?

Per i medicinali generici autorizzati a norma dell'Articolo 10(1) della Direttiva 2001/83/EC, possono essere state incluse preventivamente nell'AIC, a scopo esplicativo, delle dichiarazioni standard riferite al ciclo di presentazione dello PSUR del medicinale di riferimento. Nel contesto della nuova normativa di farmacovigilanza, a partire dal 2/21 luglio 2012, le dichiarazioni standard sul ciclo di presentazione dello PSUR non devono essere più considerate come una condizione dell'AIC né un obbligo per la presentazione routinaria degli PSUR.

Per i medicinali generici per i quali il ciclo dello PSUR si discosta dal medicinale di riferimento, il titolare dell'AIC deve continuare a presentare gli PSUR finché l'elenco EURD diviene vincolante.

Inoltre, un'Autorità competente di uno Stato Membro o la Commissione/EMA possono in ogni momento richiedere la presentazione di uno PSUR per un medicinale generico sulla base di problematiche relative ai dati di farmacovigilanza o dovute alla mancanza di PSUR relativi a una sostanza attiva dopo che è stata approvata l'AIC.

Quando l'elenco EURD sarà pubblicato, alcuni medicinali generici possono richiedere una variazione sia per rimuovere un precedente dichiarazione standard sullo PSUR sia per allinearsi con la lista EURD, a seconda dei casi (cfr. domanda 5.15).

5.8. Si deve presentare uno PSUR per un medicinale contenente una sostanza a uso consolidato?

Si deroga alla richiesta di presentare uno PSUR solo per quei medicinali contenenti una sostanza a uso consolidato autorizzata, in accordo all'Articolo 10a della Direttiva 2001/83/EC. I medicinali contenenti una sostanza a uso consolidato autorizzati tramite altre basi legali devono presentare gli PSUR.

5.9. Si deve presentare uno PSUR per un medicinale tradizionale a base di erbe o per un medicinale omeopatico?

Si deroga alla richiesta di presentare uno PSUR solo per quei medicinali a base di erbe e omeopatici registrati tramite la procedura di registrazione semplificata secondo, rispettivamente, l'Articolo 16a e 14 della Direttiva 2001/83/EC. Questa deroga - di presentare gli PSUR per i medicinali tradizionali a base di erbe e omeopatici, registrati tramite procedura di registrazione semplificata,- si applica a meno che non sia richiesta la presentazione dello PSUR da una Autorità Competente di uno Stato membro o dalla Commissione/EMA, sulla base di problematiche relative a dati di farmacovigilanza o dovute alla carenza di PSUR inerenti a una sostanza attiva dopo che è stata approvata una autorizzazione/registrazione, o a meno che la sostanza non sia inclusa nella lista EURD.

5.10. Quando entrerà in vigore la lista EURD?

La lista EURD entrerà in vigore 6 mesi dopo la sua pubblicazione in versione definitiva, vale a dire dopo l'adozione del CHMP e CMDh a seguito della consultazione del PRAC. Questa pubblicazione è anticipata a ottobre 2012 con le prime presentazioni vincolanti a partire da aprile 2013.

5.11. Si deve continuare a presentare gli PSUR fino a quando entrerà in vigore la lista EURD?

Se il medicinale non rientra nelle categorie dei medicinali in deroga per gli obblighi della legislazione in merito agli PSUR, vale a dire medicinali generici in accordo all'Articolo 10(1), medicinali ad uso consolidato in accordo all'Articolo 10a, medicinali omeopatici con registrazione semplificata in accordo all'Articolo 14 e medicinali tradizionali a base di erbe in accordo all'Articolo 16a della Direttiva 2001/83/EC, i titolari di AIC devono continuare a presentare gli PSUR in accordo al ciclo standard dello PSUR in corso del medicinale, se non altrimenti specificato nella lista EURD che entrerà in vigore 6 mesi dopo la sua pubblicazione in versione definitiva.

5.12. Si deve presentare uno PSUR se il medicinale non è nella lista EURD?

Se la sostanza attiva contenuta nel medicinale non è inclusa nella lista EURD pubblicata in versione definitiva, il titolare di AIC deve continuare a presentare lo PSUR in accordo alle condizioni dell'AIC se presenti, altrimenti in accordo al ciclo standard di presentazione (semestrale, annuale, triennale) a meno che il medicinale non sia un generico, a uso consolidato in accordo all'Articolo 10a della Direttiva 2001/83/EC, omeopatico a registrazione semplificata e tradizionale a base di erbe senza condizioni nell'AIC. Inoltre, lo PSUR dovrà anche essere presentato su richiesta di un'Autorità nazionale competente o della Commissione/EMA.

5.13. Sono ancora applicabili lo PSUR worksharing o la lista di sincronizzazione?

Finché non inizia la valutazione unica per i medicinali autorizzati a livello nazionale, continuerà lo schema attuale di *worksharing* degli PSUR. Vedere il [sito HMA \(http://www.hma.eu/80.html\)](http://www.hma.eu/80.html) dove le attuali disposizioni possono essere trovate e dove sarà pubblicato un aggiornamento.

Successivamente, lo PSUR *worksharing* e la sincronizzazione si interromperanno con l'inizio della procedura di valutazione unica per i NAPs/MRP/DCP.

5.14. Se dalla lista EURD risulta cambiato il ciclo dello PSUR del medicinale, si può presentare uno PSUR in accordo al nuovo Data Lock Point (DLP) senza presentare una variazione?

I titolari di AIC devono seguire il nuovo ciclo degli PSUR come definito nella lista EURD pubblicata in versione definitiva indipendentemente da una maggiore o minore frequenza dell'attuale ciclo. Tuttavia, nel caso in cui il ciclo dello PSUR sia stabilito nell'AIC, dovrà essere presentata una variazione per aggiornare l'AIC in linea con la lista EURD entro 6 mesi dalla sua pubblicazione.

5.15. Che tipo di variazione si deve applicare per allineare la frequenza dello PSUR nell'autorizzazione all'immissione in commercio alla lista EURD?

Come stabilito nella legislazione, il titolare di AIC deve modificare la propria autorizzazione all'immissione in commercio quando il ciclo di presentazione dello PSUR è specificato nell'AIC e sarà necessario allinearla con la lista EURD entro 6 mesi dalla sua pubblicazione. La linea guida per la presentazione di questa variazione sarà fornita al momento della pubblicazione della lista EURD.

5.16. Quando inizierà la valutazione unica europea?

La procedura che coinvolge il PRAC per la valutazione dello PSUR per i CAPs inizierà a luglio 2012. Al contrario, la procedura di valutazione unica che coinvolge i medicinali autorizzati a livello nazionale non inizierà nel 2012. L'EMA comunicherà ulteriori informazioni nel 2013. Si rimanda alla domanda 5.1.

5.17. Ogni PSUR valutato dal PRAC deve passare dal CHMP o dal CMDh? (Aggiornamento luglio 2012)

In caso di ogni azione regolatoria come, ad esempio, variazione, sospensione o revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, la raccomandazione del PRAC adottata secondo la nuova procedura per un singolo CAP o per la singola procedura di valutazione dello PSUR, sarà trasmessa al CHMP se comprende almeno un CAP o al CMDh se include solo NAPs/MRP/DCP.

Nel caso in cui la raccomandazione del PRAC lasci invariata l'autorizzazione all'immissione in commercio esistente non vi è alcun obbligo di trasmettere tale raccomandazione al CHMP o al CMDh e la procedura si conclude con l'adozione della raccomandazione del PRAC.

5.18. Quale ciclo di presentazione dello PSUR deve essere seguito per le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dopo il 2/21 luglio 2012? (Nuovo luglio 2012)

I titolari delle AIC coperti dall'Articolo 107b della Direttiva 2001/83/EC o dall'Articolo 28(2) del Regolamento (EC) 726/2004 devono presentare gli PSUR a partire dalla data dell'autorizzazione. Come indicato nella nuova normativa, la frequenza con cui gli PSUR devono essere presentati è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per i medicinali per i quali la domanda è stata presentata prima del 2/21 luglio 2012 ma per i quali l'autorizzazione è stata rilasciata nei mesi successivi l'entrata in vigore della nuova legislazione, la decisione sul rilascio dell'AIC può non ancora specificare il ciclo di presentazione dello PSUR o includere un riferimento incrociato alla lista delle date di riferimento dell'Unione Europea per gli PSUR (lista EURD).

La legislazione prevede norme solo per quelle AIC rilasciate prima del 2/21 luglio 2012 (Articolo 107c(2) della Direttiva 2001/83/EC) e per le quali la frequenza e le date di presentazione degli PSUR non sono previste come condizione dell'AIC. Per analogia, le stesse regole devono applicarsi al ciclo di presentazione dello PSUR delle AIC rilasciate dopo il 21 luglio 2012 ma presentate prima di tale data. Di conseguenza, gli PSUR devono essere presentati alle Autorità competenti immediatamente su richiesta o in conformità alla seguente frequenza:

- Quando un medicinale non è stato ancora immesso sul mercato, almeno ogni 6 mesi dopo l'autorizzazione e fino al momento dell'immissione sul mercato;
- Quando un medicinale è stato immesso sul mercato, almeno ogni 6 mesi durante i primi 2 anni successivi alla prima immissione sul mercato, una volta all'anno per i successivi 2 anni e in seguito a intervalli di tre anni.

Questa frequenza si applica, se non diversamente specificato, nella lista EURD o nelle AIC individuali.

5.19. Se la data lock point (DLP) dello PSUR è prima del 2/21 luglio 2012 ma la data di presentazione è dopo il luglio 2012, si deve presentare lo PSUR per i medicinali esentati dall'obbligo di presentare uno PSUR di routine? (Nuovo luglio 2012)

Per i medicinali con deroga alla disposizione di uno PSUR di routine (cioè generici, a uso consolidato autorizzato ai sensi dell'Articolo 10a della Direttiva 2001/83/EC, omeopatici registrati tramite procedura semplificata e medicinali tradizionali a base di erbe senza condizioni nell'autorizzazione all'immissione in commercio, vedere la domanda 5.7), la deroga stessa si applica a decorrere dal 2/21 luglio anche quando la DLP era precedente al 2/21 luglio ma la data di presentazione era successiva al 2/21 luglio.

5.20. Si deve presentare uno PSUR per un medicinale ibrido? (Nuovo luglio 2012)

I medicinali autorizzati secondo l'Articolo 10(3) della Direttiva 2001/83/EC (domanda ibrida), a prescindere dalla modifica richiesta (ad esempio nuovo dosaggio, nuova via di somministrazione, ecc.) non sono esentati dall'obbligo di presentare lo PSUR (cfr. domanda 5.21 per MRP e DCP), pertanto le presentazioni dello PSUR devono essere richieste per i medicinali ibridi.

5.21. Per i medicinali autorizzati tramite procedura decentrata/di mutuo riconoscimento quali sono le basi legali dell'autorizzazione al fine di stabilire i requisiti dello PSUR corrispondente? Chi occorre contattare? (Nuovo luglio 2012)

Per i medicinali autorizzati tramite procedura decentrata/di mutuo riconoscimento, i requisiti per uno PSUR devono essere conformi a quelli stabiliti dal RMS. In caso di dubbi, contattare il RMS.

5.22. Nello schema di work sharing dello PSUR, si deve ancora presentare un Core Safety Profile (CSP) al momento di presentazione dello PSUR? (Nuovo luglio 2012)

Durante il periodo di transizione e fino al 10 gennaio 2013, in base al Regolamento di Esecuzione della Commissione, una proposta di CSP deve essere presentata se lo PSUR è presentato nel "vecchio" formato (Volume 9A). Per gli PSUR presentati nel nuovo formato, i CSPs non sono più richiesti; si prega di consultare il Modulo VII.B.4 delle GVP per la documentazione di riferimento da includere nel nuovo formato.

5.23. I CSPs esistenti verranno aggiornati? (Nuovo luglio 2012)

Appena sarà introdotto il nuovo formato per la valutazione beneficio-rischio dello PSUR, i CSPs esistenti non saranno più aggiornati.

5.24. Dove sarà disponibile l'esito della valutazione in work sharing dello PSUR? (Nuovo luglio 2012)

L'esito della valutazione in work sharing sarà pubblicato sul [sito web dei HMA \(http://www.hma.eu/80.html\)](http://www.hma.eu/80.html) dedicato al Progetto PSUR Worksharing e sul sito web del CMDh (<http://www.hma.eu/cmdh.html>).

I titolari di AIC devono esaminare le informazioni pubblicate e se sono necessarie modifiche alle Informazioni sul Prodotto, una appropriata variazione deve essere presentata.

6. Monitoraggio della letteratura medica

6.1. Quando inizierà l'EMA a monitorare i casi selezionati dalla letteratura medica?

Secondo il piano di attuazione della normativa di farmacovigilanza pubblicato dall'EMA sul proprio sito, il monitoraggio dei casi selezionati dalla letteratura medica per alcune sostanze attive non

inizierà a luglio 2012. Ulteriori informazioni sull'inizio di questa attività saranno comunicate nel 2013.

Gli *stakeholders* saranno consultati a tempo debito sulla linea guida per la conduzione delle attività di monitoraggio della letteratura medica.

7. Informazioni sul prodotto e sul simbolo nero

7.1. Quando si dovrà introdurre nelle informazioni del prodotto del medicinale il nuovo testo meccanismi per incoraggiare la segnalazione di sospette reazioni avverse e, se applicabile, il simbolo nero con dichiarazioni specifiche ?

La finalità è di aggiornare i modelli QRD per i CAPs e i NAPs/MRP/DCP che includeranno tutti i nuovi requisiti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), incluso:

- il simbolo nero e le dichiarazioni standard per i prodotti sottoposti a monitoraggio addizionale.
- le dichiarazioni per incoraggiare la segnalazione di sospette reazioni avverse da parte di pazienti e operatori sanitari applicabile a tutti i medicinali.

Ci sarà una consultazione pubblica su questi modelli.

Considerando che il simbolo nero deve essere scelto dalla Commissione Europea dopo la raccomandazione dal PRAC, i modelli QRD aggiornati saranno pubblicati solo dopo la scelta del simbolo.

Il simbolo scelto e le dichiarazioni standard dovranno essere incluse nel RCP e FI del medicinale soggetto a monitoraggio addizionale. È previsto che l'introduzione del simbolo nero richiederà la presentazione di una variazione.

Ulteriori indicazioni e scadenze per attuare i nuovi modelli di QRD incluso il simbolo nero e le dichiarazioni standard sul monitoraggio addizionale e sulla segnalazione di sospette reazioni avverse saranno date al momento della pubblicazione dei modelli QRD rivisti.

7.2. Quale versione di modelli di QRD si deve usare a partire da luglio 2012 ?

Fino alla pubblicazione dei modelli aggiornati di QRD, i richiedenti devono attenersi ai modelli QRD attualmente disponibili per la presentazione delle loro iniziali domande di AIC e post-autorizzazione che riguardano le informazioni del prodotto.

8. Segnalazione di reazioni avverse e gestione del segnale

8.1. Esistono specifiche richieste di qualche Stato membro per la segnalazione di ICSRs gravi non-EEA e di ICSRs non gravi EEA?

Si prega di far riferimento alla [tabella \(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf\)](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf) compilata dallo Stato membro e ai requisiti EMA per qualsiasi presentazione di segnalazione individuale di casi gravi extra EEA e casi non-gravi EEA durante il periodo di transizione da luglio 2012 al passaggio della segnalazione centralizzata a EudraVigilance.

Si prega di far riferimento alla domanda 5.5 per come le autorità regolatorie valuteranno i casi non gravi extra EEA.

8.2. Si devono registrare nel database di sicurezza globale informazioni su abusi, misusi, usi fuori dalle indicazioni autorizzate, che non provocano reazioni avverse?

Non è richiesta la presentazione di segnalazioni di casi individuali di sovradosaggio, interazioni tra farmaci, abusi, misusi, usi off-label, esposizioni in gravidanza o allattamento non correlati a una ADR vale a dire una risposta a un medicinale che è nociva e non voluta.

Tuttavia, il titolare di AIC dovrà mettere in atto procedure per la raccolta e la registrazione di informazioni importanti al fine di essere in grado di condurre l'individuazione del segnale, di monitorare continuamente il rapporto beneficio-rischio, di redigere gli PSUR e di informare le Autorità regolatorie di qualsiasi modifica del rapporto beneficio-rischio.

8.3. Si prevede la predisposizione di strumenti specifici per permettere la segnalazione in EudraVigilance in particolare per Piccole e Medie imprese (PME)?

È già presente uno strumento specifico disponibile mediante il [EV WEB](#).

8.4. Accesso ai MedDRA-terms: come una PME può accedervi? L'accesso è gratuito?

MedDRA è gratuito tramite EVWEB per le piccole e piccolissime imprese, ma non per le medie imprese. Sono disponibili informazioni sulla policy di licenza di MedDRA e EudraVigilance su [EV website \(http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/meddra02.asp\)](http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/meddra02.asp).

8.5. Il protocollo di uno studio post-autorizzazione, anche se non finalizzato a valutare la sicurezza, prevede che gli sperimentatori raccolgano tutte le reazioni avverse e che le inviino al titolare dell'AIC? (Nuovo luglio 2012)

Il Modulo VI, Capo VI.C.1.2. delle GVP – Interfaccia con gli studi post-autorizzazione – dichiara “... i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono disporre di un sistema per raccogliere informazioni piene e complete sul caso e per valutare tali informazioni al fine di determinare se le reazioni avverse raccolte sono possibilmente correlate al medicinale studiato (o fornito) e se devono essere classificate e trattate come ICSRs di sospette reazioni avverse”.

Pertanto, tutti gli eventi avversi devono essere raccolti dal titolare dell'AIC e valutati per stabilire se si tratta di sospette reazioni avverse.

8.6. In caso di eventi avversi attivamente richiesti ai pazienti, il titolare di AIC deve chiedere sistematicamente al paziente la sua opinione sul nesso di causalità? (Nuovo luglio 2012)

Il Modulo VI, Capo VI.C.2.2.11. delle GVP – Segnalazioni dai programmi di sostegno dei pazienti e dai programmi di ricerche di mercato – dichiara “Le segnalazioni di sicurezza provenienti da tali programmi devono essere considerate come segnalazioni sollecitate. I titolari di AIC devono avere in atto gli stessi meccanismi per tutte le altre segnalazioni sollecitate (Vedi VI.C.2.2.2) per gestire le informazioni e segnalare i casi validi di reazioni avverse che sono sospettate per essere correlate al medicinale in questione”.

Il Modulo VI, Capo VI.C.2.2.2. delle GVP- Segnalazioni sollecitate – dichiara “I titolari di AIC devono pertanto esercitare la dovuta diligenza nella creazione di tale sistema, nel follow-up di questi rapporti (Vedi VI.B.3) e nel cercare l’opinione della fonte primaria per quanto riguarda il ruolo causale del medicinale studiato (o fornito) sull'evento avverso notificato. Quindi, il titolare dell'AIC deve esercitare la dovuta diligenza nel chiedere alla fonte primaria il proprio parere sulla causalità.

8.7. Se nessuna valutazione di causalità è fornita dal paziente, la segnalazione deve essere considerata di default come una sospetta reazione avversa (in quanto la valutazione di causalità della fonte primaria è mancante) o la valutazione di causalità del titolare di AIC è sufficiente per decidere se la segnalazione è una sospetta reazione avversa o un evento avverso non correlato? (New luglio 2012)

Il GVP Modulo VI, capitolo VI.C.2.2.11. – Segnalazioni dai programmi di sostegno dei pazienti e dai programmi di ricerche di mercato – dichiara “Le segnalazioni di sicurezza provenienti da tali programmi devono essere considerate come segnalazioni sollecitate. I titolari di AIC devono avere in atto gli stessi meccanismi per tutte le altre segnalazioni sollecitate (Vedi VI.C.2.2.2) per gestire le informazioni e segnalare i casi validi di reazioni avverse che sono sospettate per essere correlate al medicinale in questione”.

Il Modulo VI, Capo VI.C.2.2.2. delle GVP- Segnalazioni sollecitate – dichiara “I titolari di AIC devono pertanto esercitare la dovuta diligenza nella creazione di tale sistema, nel follow-up di questi rapporti (Vedi VI.B.3) e nel cercare l’opinione della fonte primaria per quanto riguarda il ruolo

causale del medicinale studiato (o fornito) sull'evento avverso notificato. Qualora tale opinione non fosse presente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve esercitare il proprio giudizio sulla base delle informazioni disponibili al fine di decidere se la segnalazione è un valido ICSR, che deve essere segnalata alle autorità competenti. "

9. Rinnovi

9.1. Quando saranno in vigore i nuovi requisiti così come stabilito nella linea guida aggiornata?

Come stabilito dalle disposizioni di transizione della Commissione, l'obbligo di presentare la domanda di rinnovo 9 mesi prima della scadenza dell'AIC si applica ai medicinali per i quali l'autorizzazione stessa scade dopo il 2/21 aprile 2013.

I nuovi requisiti sul contenuto e sulla procedura di un rinnovo di AIC, stabiliti nella linea guida aggiornata, si applicano a partire dal 2/21 luglio 2012 e sono disponibili sul [sito EMA](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/03/WC500124501.pdf) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/03/WC500124501.pdf) per i medicinali autorizzati con procedura centralizzata e sul [sito CMDh](http://www.hma.eu/95.html) (<http://www.hma.eu/95.html>) per i medicinali autorizzati tramite procedura di mutuo riconoscimento e decentrata. Pertanto qualsiasi domanda di rinnovo dell'AIC presentata dopo il 2/21 luglio 2012 dovrà essere conforme ai nuovi requisiti e seguire la nuova procedura. Gli PSUR, gli PSUR addendum, i Summary Bridging Report e i line listing non devono più essere presentati come parte della domanda di rinnovo. Pertanto, nei primi mesi di implementazione è particolarmente importante che la *clinical overview* debba includere informazioni importanti per supportare la rivalutazione beneficio-rischio dei medicinali.

9.2. Si può includere il riassunto del sistema di farmacovigilanza nella domanda di rinnovo annuale dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata ?

Cfr. domanda 2.8.

Documenti di riferimento

- Regolamento (EC) No 726/2004
- Direttiva 2001/83/EC
- Regolamento di Esecuzione della Commissione (UE) n. 520/2012
- Commissione Question on Answers sulle misure di transizione relative all'entrata in vigore delle nuove norme di farmacovigilanza
- Buone Pratiche di Farmacovigilanza

- Piano per l'attuazione della normativa di farmacovigilanza dell'EMA

Abbreviazioni

ADR – (Adverse Drug Reaction) – Reazione avversa al farmaco

CAP – (Centrally Authorised Product) – Medicinale autorizzato tramite procedura centralizzata

CMDh – (Coordination Group for Mutual Recognition & Decentralised Procedure – human) – Gruppo di coordinamento per il Mutuo riconoscimento e Procedura Decentrata

CSP – Core Safety Profile

DCP – (Decentralised Procedure) - Procedura Decentrata

DDPS – (Detailed Description of the Pharmacovigilance System) – Descrizione Dettagliata del sistema di Farmacovigilanza

EC – (European Commission) – Commissione Europea

eCTD - electronic Common Technical Document

EEA – (European Economic Area) – Area Economica Europea

EMA – (European Medicines Agency) – Agenzia Europea dei Medicinali

ENCePP – European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

EU – (European Union) – Unione Europea

EURD list – (List of European Union Reference Dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports) – Elenco delle date di riferimento e frequenza della presentazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza

GVP – (Good Pharmacovigilance Practices) – Linee Guida sulle norme di buona pratica di farmacovigilanza

HMA – Heads of Medicines Agencies

MA – (Marketing Authorisation) – Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

MAH – (Marketing Authorisation Holder) – Titolare dell'Autorizzazione Immissione in Commercio (titolare AIC)

MEdDRA – (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – Dizionario Medico per le Attività Regolatorie

MRP – (Mutual Recognition Procedure) – Procedura di mutuo riconoscimento

Domande e risposte sulle misure pratiche di transizione per l'applicazione della legislazione farmacovigilanza
Aggiornamento luglio 2012

MS – (Member State) – Stato membro

NAP – Nationally Authorised Product – Medicinale autorizzato a livello nazionale

PAS – Post-authorisation Studies – Studi post-autorizzazione

PASS – (Post-authorisation Safety Studies) – Studi post-autorizzazione sulla sicurezza

PL – (Package Leaflet) – Foglio Illustrativo (FI)

PRAC – (Pharmacovigilance e Risk Assessment Committee) – Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza

PSMF – (Pharmacovigilance System Master File) - Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza

PSUR – (Periodic Safety Update Report) - Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza

Q&A – (Question e Answer)– Domande e Risposte

QPPV – (Qualified Person responsible for Pharmacovigilance) – Persona Qualificata Responsabile della farmacovigilanza

RMP – (Risk Management Plan) – Piano di Gestione del Rischio

RMS – (Reference Member State) – Stato membro di riferimento

SME – (Small & Medium Sized Enterprise) – Piccole e Medie Imprese (PME)

SmPC – (Summary of Product Characteristics) – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

WS – worksharing

XEVMPD – eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary

XEVPRM – estende EudraVigilance Medicinal Product Report Message