



Variazioni sulla sicurezza: aggiornamento del CCSI

Flavio Giassi, Anna Lubrano

Teva Italia S.r.l.

PAROLE CHIAVE

CCSI
Safety Variations
Product information

Abstract

The aim of this project was to focus the attention on the impact of Pharmacovigilance activities on the product information (summary of product characteristics, patient information leaflet, labeling) as well as on the regulatory requirements of marketing authorization holders, and on the methods to update the safety product information in accordance with the Variation Regulation through Safety variations. Safety variations are consequence of the Company Core Safety Information (CCSI) update. CCSI contains all relevant safety information required to be included in the labeling of a product in all countries in which the product is registered and marketed. The CCSI must be constantly updated. The update could be the consequence of (1) Signal Detection, (2) Harmonized Product Information, (3) Regulatory Authorities requirements. An example of CCSI flow chart is suggested to better understand how safety variations could arise as consequence of the CCSI update.

Introduzione

La Direttiva Europea 2001/83/CE [1] dispone che “...Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera d) e h), ed introduce le modificazioni necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati. Tali modificazioni devono essere approvate dalle Autorità Competenti...”. Tali modificazioni sono definite in linguaggio tecnico “Variazioni”. Le variazioni sono intese come una modifica dei termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un medicinale per uso umano [2, 3], compreso il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'AIC, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo connesse a modifiche dell'RCP (come definite dal regolamento (EC) n 1234/2008 [4] e aggiornamenti [5]).

Le variazioni sono classificate dalla “Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products” [1] come segue (**Figura 1**):

A → Modifiche Amministrative

B → Modifiche Qualitative

C → Modifiche concernenti la sicurezza l'efficacia e la farmacovigilanza

D → Plasma Master File (PMF) / Vaccine Antigen Master File (VAMF)

Per ciascuna delle categorie sopra elencate, la linea guida prevede una classificazione delle variazioni come segue:

Corrispondenza: Giassi Flavio. giassi.flavio@libero.it

0		EN	Official Journal of the European Union	C 17/3
ANNEX				
	<i>Topic/Scope of changes</i>	<i>Variation</i>	<i>Page</i>	
A.	ADMINISTRATIVE CHANGES	1-7	4	
B.	QUALITY CHANGES		5	
I.	Active Substance		5	
a)	Manufacture	1-5	5	
b)	Control of active substance	1-2	9	
c)	Container closure system	1-3	11	
d)	Stability	1	13	
e)	Design Space	1-3	13	
II.	Finished Product		14	
a)	Description and composition	1-6	14	
b)	Manufacture	1-5	18	
c)	Control of excipients	1-4	23	
d)	Control of finished product	1-3	25	
e)	Container closure system	1-7	26	
f)	Stability	1	30	
g)	Design Space	1-3	31	
III.	CEP/TSE/monographs	1-2	32	
IV.	Medical Devices	1-3	34	
V.	Changes to a marketing authorisation resulting from other regulatory procedures		35	
a)	PMF/VAMF	1-2	35	
b)	Referral	1	36	
c)	Change management protocol	1	37	
C.	SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES		37	
I.	Human and Veterinary medicinal products	1-9	37	
II.	Veterinary medicinal product – specific changes	1-6	40	
D.	PMF/VAMF	1-23	41	

Figura 1 Orientamenti concernenti le caratteristiche delle varie categorie di variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e medicinali veterinari

- Variazioni minori (Tipo IA, Tipo IB)
- Variazioni maggiori (Tipo II)

Le variazioni di tipo IA sono modifiche che hanno un impatto minore sulla qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale e non richiedono l'autorizzazione preventiva prima dell'implementazione ("Do and Tell").

Le variazioni IA sono classificate in due sottocategorie:

- Tipo IA_{IN} che necessitano di notifica immediata all'Autorità dopo l'implementazione del cambiamento (solitamente entro 15 giorni dopo l'implementazione).
- Tipo IA che devono essere notificate all'Autorità competente entro 12 mesi dopo l'implementazione.

Le variazioni di tipo IB devono essere notificate alle Autorità competenti e il titolare AIC deve aspettare l'approvazione dell'Autorità prima dell'implementazione ("Tell, Wait and Do").

Le variazioni di tipo II sono considerate variazioni maggiori che hanno un impatto

Figura 2
Esempio di classificazione dei
tipi di variazione

C.I.3 Implementation of change(s) requested by the EMEA/National Competent Authority following the assessment of an Urgent Safety Restriction, class labelling, a Periodic Safety Update report, Risk Management Plan, Follow Up Measure/Specific Obligation, data submitted under Article 45/46 of Regulation (EC) No 1901/2006, or amendments to reflect a competent authority Core SPC	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Implementation of agreed wording change(s) for which no new additional data are submitted by the MAH		1, 2	IB
b) Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH			II

Documentation

- Attached to the cover letter of the variation application: EMEA/NCA request with attached relevant assessment report, if available.
- Revised product information.

Note: MAHs are reminded that once new information becomes available which might entail the variation of the MA, this should be submitted forthwith as a variation to the competent authorities, rather than awaiting the assessment of those data through one of the procedures mentioned above.

significativo sulla qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale e devono essere approvate dalle Autorità prima dell'implementazione. ("Prior Authorization")

Le variazioni sono definite "foreseen" se sono classificate nella linea guida (**Figura 2**), in caso contrario sono considerate "unforeseen". Per quanto riguarda le variazioni "unforeseen" il titolare AIC ha la possibilità di richiedere la classificazione della variazione all'Autorità competente (art.5 Reg. n.1234/2008 e aggiornamenti). Quando classificata, la variazione può essere considerata "foreseen".

Lo scopo di questo lavoro è stato di focalizzare l'attenzione su come le attività di farmacovigilanza possano avere un impatto sui testi (RCP, foglietto illustrativo, etichette) di un medicinale e su come il titolare AIC sia responsabile dell'aggiornamento di questi ultimi in accordo alla normativa vigente "Variazioni sulla Sicurezza".

Variazioni sulla sicurezza

Le variazioni sulla sicurezza che hanno un impatto sui testi dei medicinali sono generalmente conseguenza dell'aggiornamento del *Company Core Safety Information* (CCSI). Il CCSI è un documento aziendale che contiene tutte le informazioni di sicurezza che devono essere necessariamente incluse nei testi di un medicinale in tutti i Paesi in cui il suddetto medicinale è registrato e commercializzato. In particolare sono presenti le informazioni sulla sicurezza che sono state individuate (reazioni avverse "listed" e not "listed") nella reportistica periodica del prodotto. Il CCSI copre tutti i dosaggi, formulazioni e indicazioni per un determinato principio attivo ed è un documento dinamico che deve essere costantemente aggiornato. L'aggiornamento può essere una conseguenza di una o più delle seguenti situazioni:

- *Signal detection*
- Armonizzazione dei testi (*Referrals procedure, PSUR Worksharing, Pediatric Worksharing*).
- Richieste da parte delle Autorità (*Urgent Safety Restriction, Pharmacovigilance Working Party*).

Signal detection

Con il termine "segnale" si intende "una qualsiasi informazione con un possibile nesso di casualità tra un evento avverso e un medicinale, relazione che era inizialmente sconosciuta o non adeguatamente valutata". Di solito occorre più di una segnalazione per generare un segnale, a seconda della gravità dell'evento e della qualità delle informazioni. *Signal Detection* ('Rivelazione del segnale') si riferisce al processo che mira a trovare, prima possibile, qualsiasi indicazione di un problema inaspettato di sicurezza sui medicinali. I risultati di questa procedura di sorveglianza hanno lo scopo

di far sorgere sospetti e devono essere sempre seguiti da indagini approfondite. L'individuazione del segnale coinvolge l'intera popolazione a differenti livelli: pazienti, medici prescrittori, operatori sanitari, Aziende farmaceutiche, Istituzioni scientifiche e mediche e Università.

Armonizzazione dei testi di un medicinale

Procedure di referral

Le procedure di *referral* hanno lo scopo di risolvere problemi concernenti la sicurezza o il rapporto beneficio-rischio di un medicinale o di una classe di medicinali. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) è tenuta ad effettuare la valutazione scientifica di un particolare medicinale o classe di medicinali per conto dell'Unione europea (UE) al fine di armonizzare le informazioni relative ai suddetti medicinali in tutti gli stati europei.

Le procedure di *referral* possono essere iniziate dalla Commissione Europea, da qualsiasi Stato Membro o da qualsiasi Azienda che commercializzi medicinali. Ci sono varie ragioni per cui una procedura di *referral* può essere iniziata, da dubbi riguardanti la sicurezza di una classe di medicinale a disaccordi tra gli Stati Membri circa l'uso di un medicinale: le procedure di *referral* sulla sicurezza sono valutate dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) e successivamente dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) o, per i medicinali autorizzati con procedura nazionale, dal *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures- Human* (CMDh), mentre tutte le altre procedure di *referral* sono valutate solo dal CHMP

Per la maggior parte dei *referral*, la Commissione Europea emette una decisione che riflette le misure che gli Stati Membri devono adottare per attuare le raccomandazioni dell'Agenzia.

Ci sono diversi tipi di *referral*:

- SAFETY ISSUE

Articolo 107i: questo tipo di procedura viene avviata quando uno Stato Membro o la Commissione Europea ritengono sia necessaria un'azione urgente a causa di un problema sulla sicurezza. Ricadono sotto questa procedura considerazioni sulla sospensione o la revoca di un'AIC di un medicinale, il divieto di fornitura di un medicinale o di importanti modifiche dell'AIC, come l'eliminazione di un'indicazione terapeutica, la riduzione della dose raccomandata o nuove controindicazioni.

- SAFETY , QUALITY, MANUFACTURING OR EFFICACY ISSUES

Articolo 20: questo tipo di procedura viene avviata per i medicinali che sono stati autorizzati con procedura centralizzata in caso di problemi di produzione e di sicurezza.

Articolo 31: Questo tipo di *referral* viene avviato quando è coinvolto l'interesse della Comunità a seguito di problemi relativi alla qualità, sicurezza o efficacia del medicinale.

- HARMONIZATION, MUTUAL-RECOGNITION PROCEDURE AND DECENTRALIZED PROCEDURE

Articolo 13: questo tipo di *referral* viene avviato per i medicinali che sono stati autorizzati attraverso procedura di mutuo riconoscimento o decentrata quando vi è disaccordo tra i diversi Stati Membri in merito a una variazione.

Articolo 29(4): questo *referral* viene avviato quando ci sono disaccordi tra gli Stati Membri per quanto riguarda un medicinale in fase di valutazione nel corso di una procedura di mutuo riconoscimento o decentrata, sulla base di un rischio potenziale grave per la salute pubblica.

Articolo 30: questo tipo di *referral* viene avviato quando gli Stati Membri hanno adottato decisioni diverse nel corso degli anni per alcuni medicinali (ad esempio, indicazioni differenti, controindicazioni o posologia) e vi è necessità di armonizzare le suddette informazioni in tutta l'UE.

- PEDIATRIC MEDICINE ISSUES

Articolo 29 pediatrico: questo tipo di procedura può essere avviata da un titolare AIC per l'aggiunta di una nuova indicazione terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione nei bambini per un medicinale autorizzato a norma della direttiva 2001/83/CE.

PSUR Worksharing

I titolari di AIC devono presentare un Rapporto Periodico di Sicurezza (PSUR) for-

nendo un riassunto dei dati insieme a una valutazione critica del rapporto beneficio/rischio di un medicinale alla luce di informazioni nuove o modificate a seguito dell'autorizzazione di un medicinale. Tale valutazione deve accertare se devono essere svolte ulteriori indagini e se devono essere apportate modifiche all'AIC (ad esempio ai testi di un medicinale).

Lo *PSUR Worksharing* è la procedura che consente la valutazione armonizzata degli PSUR all'interno dell'UE. La presentazione dello PSUR è sincronizzata (avviene contemporaneamente in tutti i Paesi EU) e il titolare AIC deve presentare un unico PSUR in tutti gli Stati membri in cui il prodotto è autorizzato. Nel contesto dello *PSUR Worksharing*, lo PSUR viene valutato dal cosiddetto *PSUR Reference Member State* mentre gli altri Stati Membri possono fornire commenti e presentare domande e ulteriori informazioni.

La procedura è completata attraverso la stesura di un *Core Safety Profile* (CSP, informazioni di sicurezza armonizzate per principio attivo). Esso comprende le informazioni minime di sicurezza per una sostanza attiva che devono essere incluse nell'RCP. Inoltre, tutti i foglietti illustrativi dovranno essere modificati in conformità alle modifiche apportate all'RCP.

Pediatric Worksharing

L'obiettivo del *Pediatric Worksharing* è di fornire agli operatori sanitari, pazienti e genitori le informazioni circa l'uso di medicinali nella popolazione pediatrica (ad esempio, in soggetti di età inferiore ai 18 anni).

Gli articoli 45 e 46 del Regolamento Pediatrico relativo ai medicinali per uso pediatrico descrivono due tipi di procedure di *worksharing*. L'*art. 45* imponeva ai titolari AIC di presentare le informazioni su tutti gli studi pediatrici completati entro la data di entrata in vigore del Regolamento Pediatrico (26 gennaio 2007). Questi studi dovevano essere presentati entro il 26 gennaio 2008. L'obiettivo di questo articolo era di avere disponibili tutti i dati che non erano stati presentati in precedenza e valutarli con una procedura di *worksharing*. A seguito della suddetta procedura, veniva pubblicata una relazione con gli esiti della valutazione e, ove possibile, le informazioni pediatriche da includere nel RCP e nei foglietti illustrativi dei medicinali venivano armonizzate. L'armonizzazione risultava spesso complessa, in quanto i medicinali non erano stati sottoposti ad una preventiva armonizzazione.

L'*art. 46* impone ai titolari AIC di presentare per i medicinali autorizzati le informazioni sugli studi condotti in pazienti pediatrici che sono stati completati a partire dall'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico. Tali informazioni devono essere presentate entro sei mesi dal completamento di ciascuno studio. L'obiettivo di questo articolo è di valutare tutti i nuovi studi con una procedura di *worksharing* permettendo anche l'inclusione diretta armonizzata delle nuove informazioni negli RCP e nei foglietti illustrativi di tutti i relativi medicinali nella UE.

Richieste delle Autorità regolatorie

Urgent Safety Restriction

Una volta che per un medicinale è stata concessa un'AIC, possono sorgere segnali di sicurezza che potrebbero avere un grave impatto sulla salute pubblica. A seconda della natura del rischio e delle ricadute sanitarie, possono essere presi diversi provvedimenti. È possibile introdurre modifiche provvisorie restrittive alle informazioni sul prodotto attraverso un procedimento d'urgenza in 24 ore (*Urgent Safety Restriction, USR*) [6]. Per USR si intende una modifica provvisoria delle informazioni sul prodotto a causa di nuove informazioni che incidono sulla sicurezza d'uso del medicinale, che riguardano una o più voci dell'RCP (ad es: *indicazioni terapeutiche, posologia, controindicazioni, avvertenze*). La decisione di introdurre una USR può essere presa sia dal titolare dell'AIC che dalle Autorità competenti. Il titolare deve presentare opportuna domanda di variazione entro 15 giorni dall'entrata in vigore della suddetta restrizione.

Pharmacovigilance Working Party

Il gruppo di lavoro di farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Working Party, PhVWP*) fornisce raccomandazioni su questioni connesse alla farmacovigilanza attraverso un

costante monitoraggio dei medicinali sul mercato. Questo porta a fornire consigli sulla sicurezza dei medicinali e ad investigare le reazioni avverse associate ai medicinali autorizzati nell'Unione europea.

Il mandato del PhVWP copre due aree principali, riflettendo il modo attraverso cui il sistema europeo di farmacovigilanza opera:

- riferire al CHMP riguardo ai medicinali autorizzati con procedura centralizzata o nazionale soggetti ad una procedura di *referral* presso EMA. Ciò ha permesso al CHMP di identificare in modo efficace, valutare e gestire il rischio in ogni fase del ciclo di vita di un medicinale
- riferire alle Autorità regolatorie degli Stati Membri riguardo ai medicinali autorizzati a livello nazionale non soggetti ad una procedura di *referral*. Per questi medicinali, il PhVWP funge da piattaforma di discussione per gli Stati Membri. Le sue raccomandazioni, comprese eventuali raccomandazioni per azioni regolatorie, non sono giuridicamente vincolanti per gli Stati Membri.

Le responsabilità del PhVWP includono:

- valutazione dei potenziali segnali derivanti da segnalazioni spontanee;
- espressione di un parere sulla conferma e quantificazione del rischio e sulle opzioni regolatorie;
- gestione del rischio;
- monitoraggio delle azioni regolatorie;
- definizione di standard per procedure e metodologie per promuovere le buone norme di vigilanza;
- promozione della comunicazione e dello scambio di informazioni tra l'Agenzia e le Autorità nazionali competenti;
- cooperazione internazionale.

Implementazione delle variazioni

Quando il CCSI viene aggiornato a seguito di uno degli *input* sopra menzionati, il titolare AIC deve effettuare una *gap analysis* tra il nuovo CCSI e l'RCP autorizzato di tutti i medicinali coinvolti. A seguito di questa analisi, si può rendere necessario o meno un aggiornamento dei testi del medicinale. Se i testi necessitano di una modifica, il titolare deve sottoporre opportuna domanda di variazione all'Autorità competente, come previsto dal regolamento delle variazioni.

I requisiti e le differenze tra le diverse tipologie di variazione sono mostrate in **Tabella 1**. In Italia tutte le variazioni devono essere pubblicate in Gazzetta Ufficiale per poter entrare in vigore, anche se le variazioni di tipo IA possono essere implementate prima dell'approvazione.

Tabella 1 Requisiti e differenze tra le diverse tipologie di variazioni

	TYPE IB	TYPE II	TYPE Ia _n
Timetable della procedura	Validazione documentazione 7 giorni + 30 giorni per la valutazione	Validazione documentazione 14 giorni + valutazione entro 60 giorni dalla validazione	Validazione documentazione 5 giorni + 30 giorni per la valutazione
Tasse	€ 1392,00	€ 16704,00 o 8.392	€ 600,00
Requisiti Documentazione	Cover Letter Application Form Checklist Linea guida variazioni: IB foreseen – IB unforeseen Documenti previsti dalla Linea guida Testi (RCP, FI, etichette) Sottomissione elettronica della documentazione sul portale AIFA	Cover Letter con marca da bollo Application Form Checklist Linea guida variazioni: II foreseen – II unforeseen Allegati (2.3 -2.4-2.5 + declaration of Qualified Person) se previsti Testi (RCP, FI, etichette) Sottomissione elettronica della documentazione sul portale AIFA	Cover Letter Application Form con data di implementazione modifica Checklist Linea guida variazioni: foreseen – unforeseen Documenti previsti dalla Linea guida Testi (RCP, FI, etichette) Sottomissione elettronica della documentazione sul portale AIFA

Tutti i lotti prodotti dopo l'approvazione di una variazione (in particolare per le IB e II) devono essere confezionati con i materiali di confezionamento aggiornati a seguito della modifica dei relativi test. Tutti i lotti che invece sono stati prodotti prima dell'approvazione possono essere commercializzati:

- fino alla data di scadenza indicata in etichetta;
- fino a 30/60/90/120/180 giorni dopo l'approvazione, in funzione dell'influenza del cambiamento sulla sicurezza del paziente. Dopo tali giorni, il titolare AIC deve ritirare i lotti ancora presenti sul mercato confezionati con materiali non aggiornati, riconfezionarli con i materiali aggiornati e rimetterli sul mercato.

È importante considerare che le differenze tra le diverse tipologie di variazioni sopra descritte possono influenzare sensibilmente la strategia regolatoria del titolare AIC.

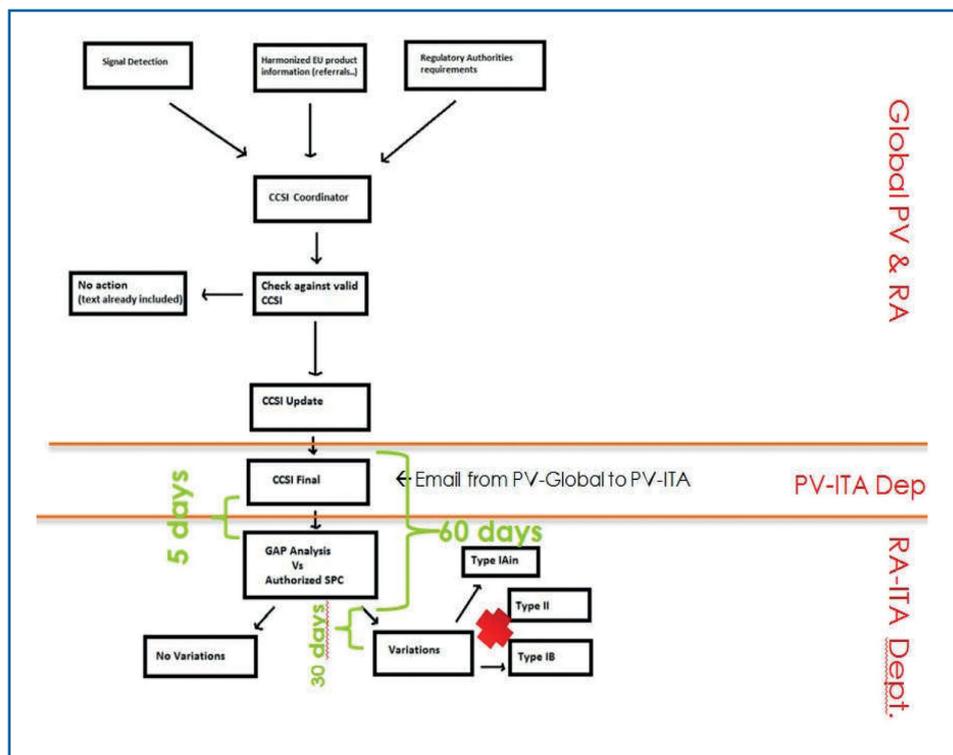
Nella **Figura 3** si propone un flusso schematico e le tempistiche da rispettare per meglio gestire le variazioni sulla sicurezza di un medicinale causate dall'aggiornamento del CCSI.

Quando vengono raccolti segnali con un potenziale impatto sul CCSI, un CCSI *coordinator* dovrebbe valutare questi segnali effettuando un confronto verso il CCSI in vigore. In particolare, il CCSI *coordinator* dovrebbe valutare se le informazioni raccolte sono già incluse nel CCSI in vigore o meno. Nel caso in cui fossero già incluse, non si rende necessaria alcuna azione. Alternativamente, si rende necessario aggiornare il CCSI. In questo caso:

- L'Headquarter della farmacovigilanza della società (PV-Global) dovrebbe inviare il nuovo CCSI via mail alla farmacovigilanza locale (PV-Ita)
- La farmacovigilanza locale, ricevuta la nuova versione del CCSI, dovrebbe inviarla al Dipartimento Affari Regolatori locale (Local RA, in Italia RA-ITA dept.) entro 5 giorni al massimo dal ricevimento del documento.
- Il dipartimento Affari regolatori dovrebbe eseguire una *gap analysis* tra il CCSI pervenuto e l'RCP autorizzato per valutare se quest'ultimo debba essere aggiornato o meno. La *gap analysis* dovrebbe essere effettuata entro 60 giorni dal ricevimento del nuovo CCSI da parte della PV-Ita.

Nel caso in cui fosse necessario aggiornare l'RCP, dovrà essere presentata alle Autorità competenti un'opportuna domanda di variazione entro 30 giorni dalla conclusione della *gap analysis*.

Figura 3
Proposta di flusso delle informazioni con tempistiche



In base a quanto sopra esposto, il titolare AIC ha 90 giorni di tempo, a partire dal ricevimento del nuovo CCSI, per assicurare che i testi di un medicinale siano aggiornati in accordo alle nuove informazioni sulla sicurezza incluse nel documento stesso. Questa tempistica è considerata ragionevole per poter eseguire tutti gli step sopra citati garantendo anche il rispetto delle tempistiche dettate dalla legislazione europea.

Il flusso operativo proposto con le relative tempistiche mostra però 3 punti deboli:

1. Se il flusso delle informazioni si dovesse interrompere (croce rossa nella **Figura 3**) e la variazione non dovesse essere sottomessa alle Autorità, l'errore potrebbe essere rilevato solo all'inizio di un nuovo processo (con l'arrivo di un nuovo CCSI). Ovvero il titolare si accorgerebbe di non essere allineato al CCSI in vigore solo dopo aver ricevuto un nuovo CCSI.
2. Considerando che le USR richiedono un tempo massimo di 15 giorni per sottomettere la variazione alle Autorità per modificare i testi di un medicinale, la tempistica di 90 giorni non sarebbe considerata accettabile.
3. Non è possibile correlare il CCSI ricevuto con la relativa variazione sottomessa all'autorità. Infatti, dal flusso sopra mostrato risulta essere difficile per il MAH correlare a tenere tracciata/correlata la variazione sottomessa all'autorità con gli input che hanno provocato l'aggiornamento delle informazioni.

Per cercare di superare i limiti sopra descritti, rendendo il flusso qualitativamente migliore, si propongono le seguenti possibili soluzioni:

1. si rende necessario un feedback tra *Local RA-Local PhV* e *Global PhV* per garantire che tutti gli step vengano eseguiti in modo corretto (**Figura 4**);
2. le USR devono essere escluse da questa flowchart; (*restringimento campo di applicazione SOP*)
3. è importante monitorare tutti gli aggiornamenti del CCSI e il tempo che intercorre tra la notifica ricevuta dalla PV fino alla sottomissione della variazione.

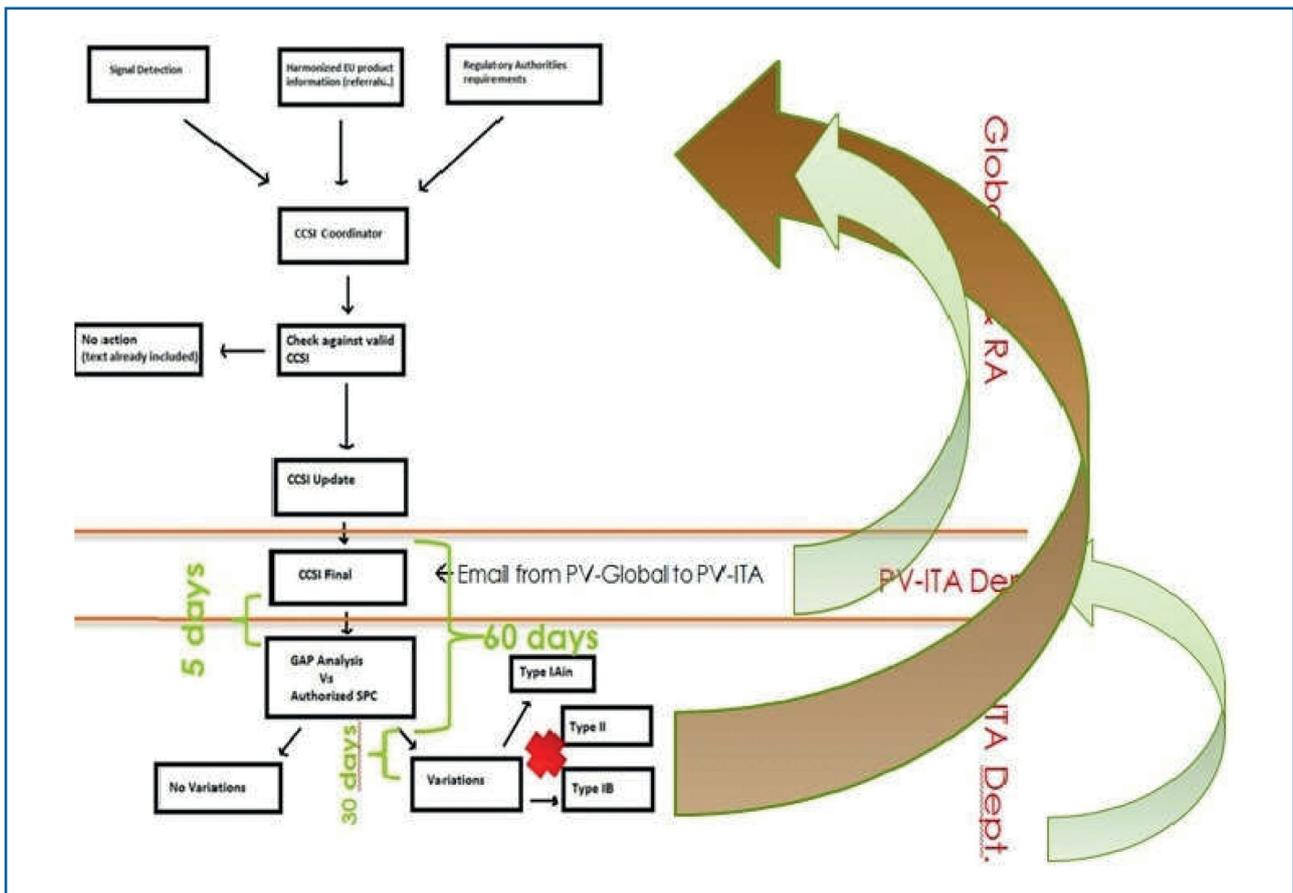


Figura 4 Flusso con feedback

Glossario

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
FI: Foglietto Illustrativo
CCSI: Company Core Safety Information
CSP: Core Safety Profile
USR: Urgent Safety Restrictions
DCP/MRP: Decentralized Procedure / Mutual Recognition Procedure
MAH: Market Authorization Holder
PhVWP: Pharmacovigilance Working Party
CL: Cover Letter
AF: Application Form
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
SOP: Standard Operation Procedure

Bibliografia

- [1] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use - Official Journal L – 311, 28/11/2004.
- [2] 2010/C17 Communication from the Commission — Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products
- [3] EMA/40404/2010 Post-Authorization Procedural Advice Human Medicinal Products New Variation Regulation (EC) No 1234/2008.
- [4] Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.
- [5] COMMISSION REGULATION (EU) No 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) No 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.
- [6] EMA public SOP: SOP/H/3052, 17-DEC-08 Title: Urgent Safety Restrictions (USRs).