

Guida complementare Omologazione di antiveleni

Numero di identificazione: ZL000_00_033

Versione: 2.1

Valido dal: 24.05.2023

Indice

Guida complementare	1
1 Termini e definizioni, abbreviazioni	3
1.1 Definizioni.....	3
1.1.1 Antiveleni.....	3
1.1.2 Dossier aziendale di base antiveleni.....	3
1.1.3 Deposito antiveleni qualificato	3
1.2 Abbreviazioni.....	3
2 Introduzione.....	4
2.1 Basi giuridiche	4
3 Obiettivo.....	5
4 Campo di applicazione.....	6
5 Descrizione	6
5.1 Emolumenti	6
5.2 Omologazione di antiveleni.....	6
5.2.1 Documentazione di omologazione.....	6
5.2.1.1 Documenti obbligatori.....	6
5.2.1.2 Documenti facoltativi	7
5.2.2 Informazioni sui medicinali, etichetta complementare e imballaggio	7
5.2.3 Categoria di dispensazione	7
5.2.4 Modifiche, aggiornamenti ed elenco dei movimenti relativi agli antiveleni	8
5.3 Responsabilità delle parti coinvolte.....	8
5.3.1 Responsabilità del titolare dell'omologazione	8
5.3.2 Responsabilità dei depositi di antiveleni qualificati.....	8
5.3.3 Responsabilità di Tox Info Suisse	9
5.4 Liberazione ufficiale delle partite.....	9
5.5 Oneri	9
5.5.1 Aspetti generali.....	9
5.5.2 Farmacovigilanza	9
6 Disposizioni transitorie.....	9

1 Termini e definizioni, abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Antiveneni

Ai sensi della presente guida, gli antiveneni, considerati medicinali per uso umano, sono sieri immuni sviluppati specificamente per il trattamento di morsi di animali velenosi.

Numerosi veleni di serpenti, ragni, scorpioni, pesci e anfibi sono miscele di enzimi che possono avere effetti tossici per i neuroni, le cellule dei vasi sanguigni, la cascata della coagulazione o le piastrine.

Come antiveneni vengono utilizzati adeguati anticorpi, di norma estratti dal plasma di equini o ovini, immunizzati con le tossine desiderate, e in seguito purificati e concentrati. Pertanto in questo contesto si parla anche di sieri animali¹.

La Farmacopea europea contiene una monografia generale per i sieri immuni animali per uso umano (01/2008:0084) e una monografia specifica per i sieri contro il veleno dei serpenti (Europa) (01/2008:0145).

1.1.2 Dossier aziendale di base antiveneni

Il dossier aziendale di base antiveneni si riferisce all'intera gamma di antiveneni di un titolare di omologazione (TO) e descrive gli aspetti specifici dell'azienda e quelli riguardanti i

Medicamenti, come gli indirizzi e i dati di contatto dei depositi di antiveneni qualificati (cfr. capitolo 1.1.3) e delle loro persone responsabili (RT), la descrizione delle loro autorizzazioni Swissmedic valide, nonché le informazioni sulla collaborazione (come acquisto, stoccaggio, etichettatura, liberazione sul mercato, verifica del diritto d'acquisto, distribuzione ecc.) del TO con i depositi di antiveneni qualificati e Tox Info Suisse (cfr. capitolo 7.3). Un elenco delle specie velenose rilevanti e dei relativi antiveneni contro morsi, punture ecc. (elenco degli antiveneni) è disponibile sul sito web di Tox Info Suisse.

La stesura del dossier aziendale di base antiveneni avviene tramite il TO e in collaborazione con gli altri uffici summenzionati.

1.1.3 Deposito antiveneni qualificato

Un deposito antiveneni qualificato è un'istituzione che conserva, gestisce e distribuisce gli antiveneni dei titolari delle omologazioni. Tra i depositi e i TO sussiste un contratto di collaborazione che disciplina per iscritto le rispettive responsabilità e attività.

Il deposito dispone delle necessarie autorizzazioni di esercizio cantonali e nazionali per la distribuzione di questi preparati e soddisfa i requisiti GDP rilevanti. Idealmente i depositi antiveneni qualificati fanno parte della rete nazionale Antivenin-CH.

1.2 Abbreviazioni

CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
CSIT	Centro svizzero d'informazione tossicologica (l'attuale Tox Info Suisse)
GDP	<i>Good Distribution Practices</i>
GSASA	Associazione svizzera dei farmacisti dell'amministrazione e degli ospedali
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (RS 812.21)

¹ Cfr. il sito dell'OMS e la *Guideline on Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins* al link http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/en/

NAS	Nuova sostanza attiva
OAMed	Ordinanza del 14 novembre 2018 sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali, OAMed; RS 812.212.1)
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed; RS 812.212.22)
OOSM	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (OOSM; RS 812.212.23)
RA	Reazione avversa
Segg.	Seguenti
TO	Titolare dell'omologazione
Tox Info Suisse	Centro svizzero d'informazione tossicologica (ex: CSIT)

2 Introduzione

La presente guida complementare descrive la procedura per l'omologazione di antiveneni in Svizzera, fornisce definizioni e illustra i requisiti e la documentazione necessaria per questo gruppo di medicinali. Essendo rivolta agli organi amministrativi, non stabilisce direttamente diritti e doveri di soggetti privati.

2.1 Basi giuridiche

La procedura per l'omologazione di antiveneni si basa sulle seguenti norme:

LATer:

- Art. 10 Presupposti per l'omologazione
- Art. 11 Domanda di omologazione
- Art. 14 Procedura di omologazione semplificata
- Art. 17 Liberazione ufficiale delle partite
- Art. 59 Notifiche

OAMed:

- Art. 3 segg. Autorizzazioni d'esercizio
- Art. 44 Autorizzazione per l'importazione singola

OM:

- Art. 3 Domanda di omologazione
- Artt. 21-25 Modifiche dell'omologazione
- Artt. 61-66 e allegato 3 Vigilanza

OOMed:

- Artt. 3-5 Requisiti concernenti la documentazione
- Artt. 12-17 Requisiti relativi alla caratterizzazione e all'informazione sul medicamento
- Artt. 18-22 Liberazione ufficiale delle partite e deroghe

OOSM:

- Artt. 4-7 Riconoscimento dello statuto di medicamento importante per malattie rare (medicamenti per uso umano, orphan drug)
- Artt. 24-26 Requisiti per l'omologazione di medicinali importanti per malattie rare

OEm-Swissmedic:

- Art. 12 Riduzione degli emolumenti per motivi di interesse pubblico

3 Obiettivo

Per Swissmedic la guida funge innanzitutto da supporto all'applicazione unitaria e conforme ai principi di uguaglianza giuridica delle disposizioni di legge in materia di omologazione di antiveneni. La pubblicazione è volta a garantire ai privati una presentazione trasparente dei requisiti da soddisfare secondo la prassi di Swissmedic, affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate nel modo più rapido ed efficiente possibile.

In Svizzera vengono tenute diverse specie esotiche di serpenti, scorpioni, ragni e altri animali velenosi (in pubblico e in privato) e vi sono anche specie selvatiche locali velenose (in particolare serpenti). Per il trattamento medico di emergenza è prevista la distribuzione di antiveneni su tutto il territorio attraverso la rete di depositi Antivenin-CH². In collaborazione con quest'ultima, Tox Info Suisse si occupa del coordinamento del fabbisogno di antiveneni, della stesura di un elenco comune di sieri, della consulenza medico-scientifica e del contatto con i medici curanti.

Ai sensi dell'art. 4 cpv. 1 lett. a della Legge sugli agenti terapeutici (LATer), gli antiveneni sono medicinali soggetti a omologazione. Inoltre sono sottoposti all'obbligo di autorizzazione per l'importazione singola (art. 44 segg. OAMed), in quanto medicinali immunologici, e in linea di principio all'obbligo di liberazione ufficiale delle partite (art. 18 segg. OOMed), in quanto sieri animali per uso umano. Sulla base dell'art. 18 cpv. 3 OOMed, in genere per gli antiveneni si rinuncia alla liberazione delle partite da parte di Swissmedic (cfr. n. 8).

In Svizzera i morsi di animali velenosi sono molto rari (circa 40-55 all'anno) e dunque anche l'utilizzo degli opportuni antisieri salvavita è sporadico. Pertanto, in linea generale, a questa categoria di medicinali può essere accordato lo statuto di orphan drug, ai sensi dell'art. 4 OOSM. In tal modo sono soddisfatte le condizioni per una procedura di omologazione semplificata, ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. f LATer. Per garantire la disponibilità di antiveneni salvavita specifici, vengono presi in debita considerazione i requisiti per la documentazione scientifica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia. Poiché di norma per questi medicinali sono disponibili solo pochi documenti sulla qualità e dati limitati di studi preclinici e clinici, è necessario compensare tale carenza attraverso una sorveglianza intensiva a ogni somministrazione (farmacovigilanza, cfr. n. 9.2).

La domanda di omologazione comprende dati amministrativi, dati specifici sui medicinali, da indicare attraverso il formulario *Nuova omologazione modifica di antiveneni H MV4* e i relativi allegati, nonché dati riguardanti i medicinali, riassunti in un dossier aziendale di base antiveneni e specifici per ogni TO.

² Antivenin-CH è la rete di depositi svizzeri di antiveneni, organizzata all'interno del gruppo di lavoro «Antidota» dell'Associazione svizzera dei farmacisti dell'amministrazione e degli ospedali (GSASA) e di Tox Info Suisse. Quest'ultimo si occupa del coordinamento dell'attività. Link: www.toxinfo.ch: Per medici / farmacisti > Antidoti > Antivenin-CH.

4 Campo di applicazione

La presente guida si applica per l'omologazione di antiveneni (cfr. n. 1.1.1) nonché le relative estensioni e modifiche maggiori di tipo II.

Swissmedic può servirsene anche per preparati immuni ottenuti da sieri animali, destinati al trattamento di avvelenamenti rari (ad es. piante velenose, tossine batteriche) e non soggetti ad altri requisiti.

Essa non si applica ai preparati antiveneno biotecnologici.

5 Descrizione

5.1 Emolumenti

A tutti gli antiveneni viene accordato lo statuto di orphan drug, ai sensi degli artt. 4-7 OOSM, e vi è un interesse pubblico prevalente all'esenzione dagli emolumenti. Per tale motivo, in applicazione dell'art. 12 OEm-Swissmedic, l'Istituto rinuncia in quest'ambito alla riscossione di emolumenti per le domande di riconoscimento dello statuto di medicamento importante per malattie rare e per quelle di autorizzazione per l'importazione singola, ai sensi dell'art. 32 cpv. 1 OAMed.

5.2 Omologazione di antiveneni

I richiedenti che soddisfano le condizioni per l'omologazione, ai sensi dell'art. 10 LATer, devono presentare i documenti di cui al capitolo 6.1. Swissmedic esamina la documentazione depositata, in conformità con i criteri stabiliti per questo gruppo di medicinali, e comunica la decisione al richiedente mediante disposizione. In seguito, un certificato di omologazione corrispondente viene emesso su richiesta e dietro pagamento di un emolumento o può essere stampato dal titolare dell'omologazione dal portale di Swissmedic. L'omologazione viene pubblicata nel Swissmedic Journal.

Ogni anno il TO invia a Swissmedic un dossier aziendale di base antiveneni aggiornato, una statistica aggiornata sui morsi di animali velenosi e un elenco dei movimenti relativi agli antiveneni degli ultimi dodici mesi.

Qualora ne sia a conoscenza, il TO presenta a Swissmedic opportune domande di modifica sui propri antiveneni (cfr. n. 6.4).

5.2.1 Documentazione di omologazione

5.2.1.1 Documenti obbligatori

- a) Lettera di accompagnamento
- b) Formulario Nuova omologazione modifica di antiveneni HmV4 con i documenti supplementari, tra cui obbligatoriamente:
 - formulario Dichiarazione completa HmV4 per l'indicazione della composizione completa,
 - certificato/i di analisi del produttore, copia delle informazioni estere sul medicamento, copia dei testi di imballaggio esteri e manoscritto dell'etichetta complementare (cfr. n. 6.2);

- c) dossier aziendale di base antiveneni (come allegato del formulario *Nuova omologazione modifica di antiveneni HMV4*):
 se Swissmedic è già in possesso di un adeguato dossier aggiornato (non più vecchio di un anno), il richiedente può rimandare a quest'ultimo.

5.2.1.2 Documenti facoltativi

Se disponibili, devono essere presentati ulteriori documenti come allegati facoltativi del formulario *Nuova omologazione modifica di antiveneni HMV4*, quali:

- formulario *Informazioni sul produttore HMV4*;
- formulario *Statuto delle domande di omologazione all'estero HMV4*;
- copie di certificati di liberazione ufficiale delle partite;
- altri documenti sulla qualità (informazioni sul processo di fabbricazione, sulla sicurezza virale, sulle specifiche e sulla stabilità, ecc.);
- documenti preclinici;
- documenti clinici.

5.2.2 Informazioni sui medicinali, etichetta complementare e imballaggio

Il TO invia a Swissmedic una copia delle informazioni estere sul medicamento (foglio illustrativo).

Se il foglio illustrativo è in tedesco, francese, italiano o inglese, devono essere presentate le seguenti indicazioni in tedesco e francese su un'etichetta complementare:

- titolare dell'omologazione (nome dell'azienda e sede ai sensi dell'estratto del registro di commercio);
- numero di omologazione per la Svizzera;
- categoria di dispensazione A.

Se il foglio illustrativo dell'antiveneno per il mercato svizzero non è in tedesco, francese, italiano o inglese, sull'etichetta complementare devono figurare le seguenti indicazioni in tedesco e in francese:

- titolare dell'omologazione (nome dell'azienda e sede ai sensi dell'estratto del registro di commercio);
- numero di omologazione per la Svizzera;
- categoria di dispensazione A;
- indicazione* (con designazione precisa delle specie velenose in latino);
- dosaggio consigliato.

Le ultime due indicazioni (*) possono anche essere fornite solo in inglese.

L'etichetta complementare deve essere applicata su ogni confezione esterna (imballaggio secondario) di antiveneni destinati al mercato svizzero.

Per quanto riguarda gli altri elementi dell'imballaggio (imballaggio secondario, etichette di flaconi, ecc.), con la domanda di prima omologazione, o con le relative domande di modifica, deve essere inviata a Swissmedic una copia dei testi di imballaggio esteri. Qualora non siano disponibili al momento della presentazione della domanda, possono essere trasmessi in seguito.

5.2.3 Categoria di dispensazione

Gli antiveneni sono assegnati alla categoria di dispensazione A (rigoroso obbligo di prescrizione).

5.2.4 Modifiche, aggiornamenti ed elenco dei movimenti relativi agli antiveneni

Il TO invia a Swissmedic i seguenti documenti:

- domande di modifica specifiche dei medicinali con il formulario *Nuova omologazione modifica di antiveneni HMV4* (inclusi, se del caso, documenti aggiuntivi aggiornati);
- aggiornamento annuale del dossier aziendale di base antiveneni (se la versione in possesso di Swissmedic non ha subito modifiche, si può rimandare a quest'ultima);
- elenco delle partite di antiveneni importate e distribuite negli ultimi 12 mesi e dei medicinali utilizzati in questo arco di tempo (statistica del fatturato, elenco dei movimenti relativi agli antiveneni).

5.3 Responsabilità delle parti coinvolte

5.3.1 Responsabilità del titolare dell'omologazione

La responsabilità del TO si basa sulle prescrizioni in materia di agenti terapeutici. Per gli antiveneni devono essere osservati in particolare i seguenti requisiti:

- presentazione di autorizzazioni per l'importazione singola per ogni importazione di antiveneni, ai sensi dell'art. 44 cpv. 1 OAMed;
- liberazione documentata di ogni partita di sieri importata per il mercato svizzero: l'immissione di antiveneni sul mercato presuppone il controllo dei documenti sulla qualità presentati, quali i certificati delle analisi (rilasci tecnici dei produttori, certificati di liberazione delle partite di altre autorità, ecc.), l'identificazione delle partite e la verifica della caratterizzazione corretta con l'opportuna etichetta complementare specifica per la Svizzera (recante almeno il numero di omologazione, il TO e la categoria di dispensazione A).
- **Attraverso opportuni accordi scritti (contratto di collaborazione) è possibile delegare a depositi di antiveneni qualificati le seguenti attività rientranti nell'ambito di competenza del TO:**
- richiesta di autorizzazioni per l'importazione singola per ogni importazione di antiveneni per conto del TO, ai sensi dell'art. 32 cpv. 1 OAMed;
- ordinazione, stoccaggio, distribuzione (reperibilità 24/7), logistica e applicazione dell'adeguata etichetta complementare;
- invio dei formulari per le notifiche di farmacovigilanza (RA) con ogni fornitura di antiveneno ai medici curanti. In alternativa alla spedizione postale, si può comunicare ai medici curanti il link al formulario sul sito web di Swissmedic;
- notifica a Tox Info Suisse di ogni dispensazione di antiveneno, con l'indicazione del medicamento e del destinatario.

5.3.2 Responsabilità dei depositi di antiveneni qualificati

- Fornitura di indicazioni ai relativi TO in merito agli antiveneni importati e distribuiti annualmente;
- possesso delle autorizzazioni necessarie (commercio all'ingrosso, commercio al dettaglio, ecc.), che consentono anche di scambiare sieri attraverso la rete Antivenin-CH;
- gestione del deposito conforme ai GDP e dispensazione degli antiveneni omologati;
- reperibilità 24/7 in collaborazione con la rete Antivenin-CH, al fine di garantire una dispensazione tempestiva dei sieri in caso di emergenza.

5.3.3 Responsabilità di Tox Info Suisse

- Consulenza medico-scientifica in caso di avvelenamento, in collaborazione con i medici curanti;
- svolgimento degli oneri di farmacovigilanza sugli antiveneni in collaborazione con il TO e Swissmedic;
- fornitura dei dati necessari sugli antiveneni utilizzati annualmente a Swissmedic e ai rispettivi TO ai fini della stesura della statistica del fatturato (elenco dei movimenti relativi agli antiveneni);
- stesura di una statistica annuale sui morsi di animali velenosi e sul relativo trattamento e inserimento di questi dati nel rapporto sulla tossicovigilanza rivolto a Swissmedic o pubblicazione di questo rapporto in modo che Swissmedic possa accedervi.

5.4 Liberazione ufficiale delle partite

Ai sensi dell'art. 18 cpv. 3 OOMed, gli antiveneni sono esenti dall'obbligo di liberazione ufficiale delle partite.

5.5 Oneri

5.5.1 Aspetti generali

La mancanza di documenti completi sulla qualità e di risultati di studi preclinici e clinici in sede di omologazione di antiveneni deve essere compensata da una sorveglianza intensiva di ogni somministrazione (anche se non è comparsa alcuna RA) e da un'adeguata documentazione dei casi di avvelenamento.

Ogni somministrazione di antiveneno deve essere documentata con una notifica a Tox Info Suisse. Insieme all'obbligo di notifica ai sensi dell'art. 59 LATer viene garantita una sorveglianza intensiva della dispensazione degli antiveneni.

5.5.2 Farmacovigilanza

- Ogni confezione di antiveneno dispensata è corredata di una copia del formulario di farmacovigilanza³, che deve essere compilata dal destinatario e trasmessa a Swissmedic (è possibile anche tramite e-mail all'indirizzo vigilance@swissmedic.ch). Tox Info Suisse può supportare i centri di dispensazione nell'ambito della farmacovigilanza.

I centri di dispensazione notificano a Tox Info Suisse gli antiveneni distribuiti e i destinatari.

6 Disposizioni transitorie

Fino alla decisione di omologazione definitiva, Swissmedic proroga su richiesta le autorizzazioni temporanee per la distribuzione di medicinali non omologati, ai sensi dell'art. 9b LATer.

³ Il formulario è disponibile in tedesco e in francese e può essere richiesto in forma cartacea a Swissmedic oppure scaricato dal suo sito: www.swissmedic.ch, Sorveglianza del mercato, Notifica di effetti indesiderati, Formolari. Può essere anche compilato online e inviato a Tox Info Suisse per e-mail.

Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
2.1	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
2.0	Attuazione delle nuove regole di farmacovigilanza, precisazione della ripartizione del lavoro tra FarmEs, Swissmedic e i centri regionali e cancellazione del diagramma di flusso (allegato, capitolo 11)	fua
1.0	Attuazione OATer4	stb