

## **Guida complementare PSUR gestione dei segnali TAM**

**Numero di identificazione:** ZL404\_00\_003

**Versione:** 1.2

**Valido dal:** 01.05.2023

## Indice

<b>Guida complementare .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Termini e definizioni, abbreviazioni .....</b>	<b>3</b>
1.1 Abbreviazioni .....	3
<b>2 Introduzione .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Obiettivo .....</b>	<b>3</b>
<b>4 Campo di applicazione .....</b>	<b>3</b>
<b>5 Altri documenti vigenti .....</b>	<b>3</b>
<b>6 Descrizione .....</b>	<b>4</b>
6.1 Informazioni generali .....	4
6.2 Contenuto e formato dei rapporti .....	4
6.3 Termini e frequenza .....	5
6.4 Documentazione .....	6
6.5 Domande .....	6
6.6 Varie .....	6
<b>7 Allegato: contenuto e struttura dei rapporti ai sensi dell'art. 60 cpv. 1 OM (PSUR) .....</b>	<b>7</b>

## 1 Termini e definizioni, abbreviazioni

### 1.1 Abbreviazioni

DLP	data lock point
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici; RS 812.21)
gg.	Giorni di calendario
PSUR	Periodic Safety Update Report (rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza)
SMP	Processo di gestione dei segnali
SPC	Summary of Product Characteristics (riassunto delle caratteristiche del prodotto)
RA	Reazioni avverse ai medicinali
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (Ordinanza sui medicinali; RS 812.212.21)
VGVP	Norme della buona prassi di farmacovigilanza per i medicinali per uso veterinario
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization (Conferenza internazionale di armonizzazione per i medicinali per uso veterinario)

## 2 Introduzione

Per Swissmedic questa guida complementare funge innanzitutto da supporto all'applicazione unitaria e conforme ai principi di uguaglianza giuridica delle disposizioni di legge. La pubblicazione deve garantire al richiedente una presentazione trasparente dei requisiti da soddisfare, affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate da Swissmedic nel modo più rapido ed efficiente possibile.

La guida fornisce spiegazioni sull'obbligo di presentazione e sulla struttura del PSUR, nonché sui rapporti annuali del processo di gestione dei segnali (SMP), così come vengono inoltrati alla banca dati di farmacovigilanza dell'UE.

## 3 Obiettivo

La presente guida complementare illustra i requisiti da rispettare per la presentazione del PSUR e dei rapporti annuali del processo di gestione dei segnali, nonché gli aspetti formali e normativi.

## 4 Campo di applicazione

La presente guida complementare si applica alla presentazione del PSUR e dei rapporti annuali del processo di gestione dei segnali per i medicinali veterinari.

## 5 Altri documenti vigenti

---

### Altri documenti applicabili

VICH GL 29 (PHARMACOVIGILANCE)

---

## 6 Descrizione

### 6.1 Informazioni generali

Ai sensi dell'art. 60 cpv. 1 OM, durante quattro anni a partire dalla data di omologazione il titolare di un'omologazione relativa a un medicamento contenente un nuovo principio attivo deve presentare periodicamente e spontaneamente a Swissmedic un rapporto aggiornato sulla sicurezza di tale medicamento (PSUR). Il periodo di osservazione del rapporto deve comprendere la data della decisione e proseguire senza interruzioni fino almeno a quattro anni dopo la decisione in merito alla domanda di omologazione.

Ai sensi del cpv. 1<sup>bis</sup> del medesimo articolo, per i medicamenti veterinari il rapporto aggiornato ai sensi del cpv. 1 può essere presentato sotto forma di rapporto annuale con i risultati e le conclusioni sul bilancio rischi-benefici e i riferimenti alla letteratura scientifica pertinente, che vengono registrati nella banca dati di farmacovigilanza dell'UE nel quadro del processo di gestione dei segnali (rapporto del processo di gestione dei segnali).

Se l'omologazione viene modificata dopo la scadenza dell'obbligo di PSUR, Swissmedic può imporre come onere vincolante (art. 16 cpv. 1 LATer) il prolungamento dell'obbligo oltre il termine di quattro anni stabilito nell'art. 60 OM o fissare un nuovo obbligo.

La data di termine dell'obbligo di PSUR viene comunicata al titolare dell'omologazione nella relativa decisione.

### 6.2 Contenuto e formato dei rapporti

A. Per i rapporti periodici ai sensi dell'art. 60 cpv. 1 OM (PSUR)

Il formato deve essere conforme alle disposizioni del punto V. della linea guida VICH GL29 e dell'allegato alla presente guida complementare.

1. Medicamenti veterinari omologati esclusivamente in Svizzera

- a) Indicazione del periodo al quale si riferisce il rapporto
- b) Volume delle vendite nel periodo considerato
- c) Incidenza delle reazioni avverse segnalate
- d) Descrizione delle reazioni avverse osservate (RA/effetti collaterali)

2. Medicamenti veterinari omologati sia in Svizzera che all'estero

Il rapporto deve contenere le seguenti informazioni:

- a) Effetti indesiderati a livello mondiale: i dati necessari sono definiti nella linea guida VICH GL29 e riportati nell'allegato alla presente guida complementare.  
Riassumendo è necessario inserire i seguenti dati chiave:
  - periodo al quale si riferisce il rapporto
  - SPC (summary of product characteristics), marca, nome del fabbricante e numero di omologazione

- informazioni sulle misure richieste da un'autorità in materia di agenti terapeutici o intraprese dal fabbricante stesso per garantire la sicurezza dei medicinali
- volume delle vendite per Paese
- incidenza delle RA (vedi formula per il calcolo in allegato)
- valutazione generale della sicurezza del medicamento in riferimento alle RA segnalate

b) Effetti indesiderati in Svizzera: volume delle vendite e incidenza delle RA segnalate in Svizzera nel periodo interessato.

B. Per i rapporti annuali del processo di gestione dei segnali ai sensi dell'art. 60 cpv. 1<sup>bis</sup> OM

In generale Swissmedic accetta lo stesso formato richiesto in ambito UE per i rapporti del processo di gestione dei segnali. Eventuali divergenze possono essere approvate su richiesta del titolare dell'omologazione.

Nell'ambito del processo di gestione dei segnali (SMP) i dati relativi ai segnali devono essere valutati costantemente e i segnali confermati che comportano una modifica del rapporto rischi-benefici e/o richiedono l'attuazione di misure devono essere notificati a Swissmedic.

Il rapporto annuale del SMP deve fornire una panoramica sul rapporto rischi-benefici del medicamento e sui segnali confermati, anche nel caso in cui questi non abbiano richiesto misure dirette o non sia stata raccomandata l'adozione di un tale tipo di misure. Nel rapporto annuale, il titolare dell'omologazione deve confermare che il SMP è stato svolto in modo costante e che tutti i segnali che hanno richiesto delle misure sono stati comunicati a Swissmedic.

Le norme della buona prassi di farmacovigilanza per i medicinali per uso veterinario (VGVP) applicabili sono riportate al punto 2 dell'allegato 3 OM (RS 812.212.21).

### 6.3 Termini e frequenza

Per quando riguarda la frequenza con la quale devono essere presentati i rapporti PSUR ai sensi dell'art. 60 cpv. 1, Swissmedic in generale fa riferimento alle disposizioni della linea guida VICH GL 29, ovvero:

- ogni 6 mesi per i primi 2 anni dall'omologazione
- una volta all'anno per i successivi 2 anni

Gli intervalli e i periodi del PSUR possono essere presentati dopo la «international birth date» (data della prima omologazione all'estero) del preparato. L'applicazione della international birth date per la presentazione e la frequenza del rapporto PSUR avviene su richiesta del rispettivo titolare dell'omologazione.

I rapporti del processo di gestione dei segnali vengono presentati una volta all'anno. La data di presentazione può corrispondere a quella di presentazione all'UE. La domanda deve essere presentata dal titolare dell'omologazione.

In generale tutti i rapporti devono essere presentati entro 90 gg. dal data lock point (DLP).

## 6.4 Documentazione

Insieme al rapporto deve essere presentata una lettera di accompagnamento. Se un PSUR viene presentato nel quadro di una domanda di omologazione (p. es. modifica dell'informazione sul medicamento), è necessario indicarlo nella lettera di accompagnamento a tale domanda.

## 6.5 Domande

Eventuali domande devono essere inviate a: [vetvigilance@swissmedic.ch](mailto:vetvigilance@swissmedic.ch)

## 6.6 Varie

I nuovi segnali di sicurezza, nazionali e internazionali, devono essere notificati a Swissmedic ad hoc e senza indugio (art. 59 LATer e art. 61 e 62 OM).

Tale obbligo rimane valido anche trascorso il periodo di 4 anni di cui all'art. 60 cpv. 1.

## 7 Allegato: contenuto e struttura dei rapporti ai sensi dell'art. 60 cpv. 1 OM (PSUR)<sup>1</sup>

Il PSUR deve contenere informazioni sui seguenti tipi di segnalazioni di reazioni avverse/case history ricevute durante il periodo di riferimento:

- segnalazioni spontanee di reazioni avverse di qualsiasi tipo in animali ed esseri umani inviate al titolare dell'omologazione
- segnalazioni di reazioni avverse di qualsiasi tipo inoltrate al titolare dell'omologazione dall'autorità competente
- rapporti di studi post-omologazione
- qualsiasi informazione disponibile riguardo ad accertamenti condotti per tempi di attesa insufficienti, efficacia attesa non raggiunta, reazioni avverse connesse all'uso «off-label» o qualsiasi potenziale problema ambientale in relazione all'utilizzo del prodotto in condizioni normali
- informazioni su qualsiasi reazione avversa in esseri umani conseguente alla somministrazione o all'esposizione al medicamento veterinario

Il rapporto deve essere strutturato come descritto di seguito.

### 1. Titolare dell'omologazione e dettagli del prodotto

### 2. SPC

Nel rapporto deve essere inclusa la versione più aggiornata del SPC come riferimento.

### 3. Relazione descrittiva di case history singole

### 4. Incidenza delle reazioni avverse

#### 4.1 Volume delle vendite

#### 4.2 Calcolo dell'incidenza delle reazioni avverse

Il titolare dell'omologazione dovrebbe adottare un approccio a due livelli per il calcolo dell'incidenza delle reazioni avverse.

#### Fase 1

In una prima istanza deve essere calcolato il rapporto tra il numero di animali che hanno avuto una reazione durante il periodo di riferimento e la quantità di prodotto venduta durante lo stesso periodo:

$$\frac{\text{n. di animali che hanno avuto una reazione nel periodo di riferimento}}{\text{n. di dosi vendute nel periodo di riferimento}}$$

Questo calcolo si basa su dati tendenzialmente accurati e può essere utilizzato in modo affidabile per monitorare l'andamento tra un PSUR e quello successivo. Un eventuale incremento di questo rapporto rispetto a quelli dei precedenti PSUR potrebbe indicare la presenza di un problema e la necessità di una valutazione più approfondita dei dati relativi alla farmacovigilanza. I volumi delle vendite devono essere ripartiti per anno civile e il rapporto tra il numero di animali nei quali sono state

<sup>1</sup> Corrisponde al punto 6 della precedente linea guida EMEA/CVMP/183/96-Rev. 1

osservate reazioni avverse e la quantità di prodotto venduto deve essere calcolato per ciascun anno preso in considerazione nel rapporto.

## Fase 2

L'incidenza (%) delle reazioni avverse deve essere calcolata dividendo il numero totale di animali nei quali è stata riscontrata una reazione nel periodo di riferimento per il numero di animali che si stima siano stati trattati durante il medesimo periodo, moltiplicato per 100.

Percentuale di incidenza = (n. di animali nei quali è stata osservata una reazione nel periodo di riferimento X 100) / (stima del n. di animali trattati durante il periodo di riferimento)

Innanzitutto, la percentuale di incidenza dovrebbe essere calcolata prendendo come riferimento il numero totale di animali nei quali è stata osservata una reazione durante il periodo di riferimento, ottenuto prendendo in considerazione tutte le segnalazioni con codice A, B e O/O1.

Successivamente, è possibile effettuare nuovamente questo calcolo escludendo le segnalazioni con codice O/O1, in modo tale che il calcolo finale comprenda soltanto le segnalazioni con codice A «probabile» e B «possibile».

I valori inclusi nel calcolo dell'incidenza devono essere giustificati. I valori utilizzati per la stima del numero di animali trattati dovrebbero essere rappresentativi delle condizioni di utilizzo del medicamento veterinario. Quando si calcola il numero di animali trattati durante un determinato periodo è necessario tenere conto dei seguenti aspetti:

- Nel caso di alcuni medicinali veterinari il numero di dosi (unità singole) vendute corrisponde al numero di animali trattati (p.es. vermifughi, collari antipulci). Per quanto riguarda i medicinali veterinari formulati in pasta, aerosol, preparato oculare/auricolare o altre formulazioni per i quali è probabile che ciascuna unità di prodotto (per esempio siringa, contenitore monodose) venga utilizzata per il trattamento di un singolo animale, si considera che il numero di unità singole vendute corrisponda al numero di animali trattati.
- Nel caso della maggior parte dei medicinali veterinari, invece, il numero di animali trattati sarà una funzione di:
  - **regime terapeutico consigliato** (dose quotidiana di trattamento consigliata (mg/kg) x durata del trattamento (giorni)), come specificato nel SPC autorizzato. Quando nel SPC è indicato un intervallo per il dosaggio o la durata della terapia, l'incidenza dovrebbe essere calcolata prendendo in considerazione il peggiore degli scenari possibili (quindi prendendo come riferimento il valore più alto per il limite della gamma di dosi e/o la durata della terapia). Avendo effettuato il calcolo sulla base del peggior scenario possibile, è accettabile proporre valutazioni alternative dell'incidenza sulla base delle condizioni note di utilizzo del prodotto. Tutti questi calcoli alternativi devono essere giustificati.
  - **Peso medio della popolazione target** (kg)
  - **Quantità di prodotto venduto**

Una parte dei medicinali veterinari è indicata per più di una specie animale. In questi casi ovviamente è difficile calcolare l'incidenza di reazioni avverse su una singola specie. Tuttavia, si consiglia di calcolare il rapporto per ogni specie sulla base delle condizioni di utilizzo del prodotto stimate (vendite/specie animale). Questa informazione è importante per le autorità competenti, anche se è nota la natura arbitraria di questo calcolo teorico.

Un certo numero di PSUR non presenterà segnalazioni di reazioni avverse. In questi casi non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni avverse.

## 5. Rapporti da altre fonti

## 6. Valutazione generale della sicurezza

Il PSUR deve contenere una breve analisi critica e una valutazione del profilo rischi-benefici del prodotto redatte da un esperto di farmacovigilanza qualificato. Questa sezione deve comprendere:

- informazioni su qualsiasi azione intrapresa in precedenza dalle autorità di regolamentazione o dal titolare dell'omologazione a seguito di un problema di sicurezza, e
- qualsiasi informazione nuova importante su:
  - prove di tossicità non identificate in precedenza
  - aumento della frequenza di tossicità nota
  - interazioni farmacologiche
  - sovradosaggio e relativo trattamento
  - reazioni avverse connesse all'uso off-label
  - reazioni avverse negli esseri umani connesse all'utilizzo del prodotto.

Se mancano informazioni significative a riguardo, occorre specificare tale mancanza per ciascun punto.

## 7. Informazioni importanti ricevute dopo il data lock point

## 8. Se disponibili: case history singole (elenco dettagliato del PSUR)

### Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
1.2	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
1.1	Rimuovere HMV4 dal nome e dal titolo del file Nessuna modifica del contenuto	dei
1.0	Prima stesura	muc, fg