

## **Instruções de elaboração de Relatórios Periódicos de Segurança**

### **1 Introdução**

Um Relatório Periódico de Segurança (RPS) destina-se a fornecer uma actualização da informação mundial de segurança de um medicamento veterinário às Autoridades Competentes, a intervalos de tempo definidos após a concessão da AIM. Nessas Alturas, as empresas titulares devem fornecer um resumo de todas as notificações de eventos adversos, juntamente com uma avaliação crítica da relação benefício-risco do medicamento veterinário, à luz dos novos conhecimentos ou de alterações da informação de farmacovigilância. Esta informação é necessária para se averiguar se é necessário realizar mais investigações e/ou se são necessárias alterações ao RCM ou a outra informação do medicamento veterinário.

Para os Medicamentos Veterinários:

- autorizados por procedimento Nacional;
- autorizados no âmbito da Directiva n.º 87/22/EEC (procedimento de ex-concertação);
- autorizados pelo procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Descentralizado;
- ou que tenham sido sujeitos a arbitragem prevista no artigos 36.º, 37.º e 38.º da Directiva n.º 2001/82/CE,

os RPS devem ser submetidos à DGV de acordo com o ponto 2 do artigo 110.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, emendado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.

As exigências de submissão de RPS aplicam-se independentemente do facto de o medicamento estar a ser comercializado ou não.

### **2 Princípios Gerais**

#### **2.1 Âmbito Geral da Informação**

Devem ser incluídos os detalhes de todos os eventos adversos ocorridos no EEE e nos Países Terceiros.

O RPS deve focar-se principalmente na apresentação, análise e avaliação de dados novos de segurança recebidos durante o período abrangido pelo RPS, fornecendo a base para a conclusão sobre a necessidade ou não de mais investigações e/ou se são necessárias alterações ao RCM ou a outra informação do medicamento veterinário.

Tendo em conta este objectivo, os RPS devem incluir informação sobre os tipos de notificações de eventos adversos recebidos:

- Todos os eventos adversos em animais e em humanos, enviados espontaneamente ao TAIM e ocorridos no EEE e nos Países Terceiros, incluindo informação sobre a literatura;
- Todos os eventos adversos enviados ao TAIM por qualquer Autoridade Competente;

- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso através desse medicamento;
- Notificações de eventos adversos graves e não-graves decorrentes de estudos de segurança pós-autorização;
- Qualquer informação sobre investigação da validade do intervalo de segurança ou de qualquer possível problema ambiental, causado pelo medicamento nas condições normais de utilização;
- Qualquer informação disponível sobre investigação de eventos adversos relacionados com uso extra-indicações;
- Qualquer informação disponível sobre falha de eficácia esperada, tal como os medicamentos usados para tratar condições que ponham a vida em perigo e para outros medicamentos como antibióticos ou vacinas, em que essa falha represente um importante perigo e que, por isso, pode originar preocupação de segurança;
- Qualquer dado detectado devido a monitorização determinada anteriormente.

## **2.2 Frequência e calendário dos Relatórios Periódicos de Segurança**

### **2.2.1 Submissão de RPS**

A periodicidade de submissão de RPS é a definida no ponto 2 do artigo 110.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, emendado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro. Deste modo, a menos que tenham sido estabelecidas outras exigências como condição para a concessão da AIM, um RPS deve ser preparado imediatamente se for pedido ou, pelo menos, semestralmente após a autorização e até à colocação no mercado.

Após a colocação no mercado, os RPS devem ser submetidos:

- Imediatamente se for determinado, ou nos seguintes intervalos:
  - semestralmente para os primeiros 2 anos
  - anualmente para os 2 anos subsequentes
  - e, trienalmente, a partir da data da última renovação.

Para produtos autorizados por procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado, o calendário de submissão definido pelo EMR, desde que não esteja em desacordo com a legislação nacional, nomeadamente, o definido no citado ponto 2 do artigo 110.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, emendado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.

O ciclo do RPS deve ser baseado na Data Europeia de Nascimento (“EBD”, data da primeira autorização na União Europeia) do medicamento veterinário ou na sua Data Internacional de Nascimento (“IBD”, data da primeira autorização em qualquer país do Mundo), ou a “EU HBD” (Data Europeia de Nascimento Harmonizada, incluída na iniciativa do Projecto de Partilha da avaliação de RPS, desde que não esteja em desacordo com a Legislação Nacional).

Desde que um medicamento esteja autorizado, mesmo que não esteja a ser comercializado, é exigida ao TAIM a submissão semestral de RPS, até ao início da

comercialização. Quando estiver prevista a data de lançamento, esta informação deve ser reflectida no próximo RPS.

O RPS cobrindo este período em que o medicamento é lançado é considerado o último semestral a ser submetido antes “da introdução no mercado do EEE”.

Após a introdução no mercado do EEE, o TAIM deve submeter pelo menos 4 RPS semestrais, de modo a assegurar que dois anos completos de experiência do medicamento no EEE são abrangidos, mantendo-se a Data de Fecho dos Dados (DFD) de acordo com a EBD, IBD ou EU HBD.

### **2.2.2. Período abrangido pelo RPS**

Cada RPS deve abranger o período de tempo desde o último RPS e deve ser submetido no prazo de 60 dias após a DFD. Não são permitidas falhas ou intervalos de dados. A sobreposição de períodos deve ser evitada.

As DFD devem estar de acordo com a EBD, ou a IBD ou a EU HBD.

#### Preparação dos RPS de acordo com a Data Internacional de Nascimento:

Os medicamentos que também estejam autorizados fora da UE têm uma IBD. Esta é a data da primeira autorização conseguida no Mundo. Para medicamentos autorizados primeiro na UE, a EBD é a IBD.

Por conveniência administrativa, se desejado pelo TAIM, a IBD poderá ser designada pelo último dia do mesmo mês.

De modo a harmonizar os RPS internacionalmente, o TAIM pode usar a IBD para determinar a DFD no EEE em vez da EBD. Se a IBD for utilizada, a primeira DLP deve verificar-se dentro de 6 meses em relação à EBD, a menos que tenham sido estabelecidas outras exigências na data da concessão da AIM. Independentemente de ter sido utilizada a IBD ou a EBD, o RPS deve ser submetido no prazo máximo de 60 dias após a DFD, tendo em conta que a data de submissão do RPS está de acordo com o calendário de submissão.

Para a elaboração do RPS devem ser utilizado o conjunto de dados relevantes até à DFD, extraídos da base de dados para análise relacionados com o medicamento. Os dados que se tornem conhecidos do TAIM após a DFD e que possam influenciar a avaliação devem também ser incluídos no RPS (ver secção 3.1.10).

No caso de medicamentos veterinários autorizados por procedimento puramente Nacional, o TAIM poderá propor à DGV a sincronização do calendário de acordo com a IBD.

Para os medicamentos veterinários nacionais, incluindo os de Reconhecimento Mútuo ou Descentralizado, para os quais a data de nascimento nacional seja usada para determinar a submissão de RPS, poderá, ainda, ser acordada uma EU HBD, a qual poderá ser a IBD. Assim, o primeiro RPS a ser submetido na UE baseado na UE HBD deve abranger um período de acordo com o ciclo de vida do medicamento na UE (semestral, anual ou trienal). Quando um RPS tenha sido submetido em datas diferentes consoante os EM, a DGV aceita que haja sobreposição entre o último RPS baseado na data de nascimento nacional e o primeiro RPS baseado na UE HBD.

### **3. Conteúdo do Relatório Periódico de Segurança**

Os termos utilizados para descrever os eventos devem estar de acordo com a terminologia VeDDRA.

A estrutura do RPS deve seguir a orientação fornecida na secção 3.1 - Conteúdo do Relatório Periódico de Segurança – Medicamentos Comercializados.

Para medicamentos não comercializados e sem nenhuma notificação de evento adverso, é considerado suficiente um RPS resumido (ver secção 3.2 – Conteúdo do Relatório Periódico de Segurança – Medicamentos Não Comercializados).

Para a apresentação dos dados no RPS, é fortemente recomendado utilizar os modelos, disposição e quadros disponibilizados no Anexo.

#### **3.1 Conteúdo do Relatório Periódico de Segurança – Medicamentos Comercializados**

Para medicamentos comercializados, o RPS deve obedecer ao seguinte formato e conteúdo:

##### **3.1.1 TAIM e detalhes do medicamento**

Cada RPS deve incluir:

- i) o(s) Nome(s)
- ii) o nome do respectivo TAIM (deve ser incluído o de todos TAIM)
- iii) o respectivo Número de AIM
- iv) o número de procedimento, se aplicável
- v) a **EBD** / Data de início do ciclo de submissão do RPS
- vi) o período abrangido pelo RPS
- vii) a data do início da comercialização no EEE, que será a data em que a primeira apresentação do medicamento for comercializado em qualquer EM.
- viii) ordem cronológica do RPS (ex. 1.º RPS Semestral após o início da comercialização)

##### **3.1.2 Actualização sobre as medidas regulamentares ou medidas do TAIM tomadas devido a razões de segurança**

É necessário um resumo das medidas regulamentares ou medidas do TAIM tomadas devido a razões de segurança (ex. obrigações específicas e alterações) desde o último período abrangido pelo RPS, indicando o âmbito, a situação e os dados.

Alterações significativas aos textos do RCM relevantes para a segurança devem ser explicadas.

##### **3.1.3 Resumo das Características do Medicamento (RCM)**

Deve ser incluída a última versão do RCM. Se o RCM tiver mudado significativamente em matéria de segurança durante o período abrangido, a natureza da(s) alteração(ões)

deve ser explicada sucintamente no RPS. Se a avaliação dos dados de segurança levar a alguma proposta de alteração ao RCM, isto deve descrito (ver Secção 3.1.9).

- Para medicamentos autorizados por procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Descentralizado, será o RCM aprovado em língua inglesa.
- Para medicamentos puramente Nacionais, deve ser incluído o RCM em língua portuguesa.

Se não houver RCM, por ex. no caso de medicamentos antigos não revistos /renovados, deve ser dada uma explicação e deve ser incluído o folheto informativo.

De preferência, os RCM devem ser apresentados em anexo, para não alongar o RPS propriamente dito.

### **3.1.4 Estimativa da exposição**

#### Volumes de vendas

Cada RPS deve conter o número de doses/total do medicamento veterinário vendido durante o período abrangido no(s) EM relevante(s) e países terceiros, se aplicável. Os volumes de vendas devem ser expressos por apresentação e na unidade apropriada. Para as seguintes formas farmacêuticas são sugeridas as respectivas unidades:

- Vacinas - em números de doses;
- Líquidos – em litros;
- Pó - em quilogramas;
- Comprimidos – em números de comprimidos;
- Aerossóis (“Sprays”) – em litros ou em quilogramas;
- Colares – em números de colares;
- Pasta – em quilogramas;
- Pipetas para soluções punctiformes – em números de pipetas.

#### Números de animais tratados

O número de animais tratados deve ser calculado independentemente do número de eventos notificados. Quando for calculado o número de animais tratados durante um período, devem ser considerados os seguintes pontos:

- Para alguns medicamentos o número de doses (unidades individuais) vendidas é equivalente ao número de animais tratados (por ex. bolos anti-helmínticos, colares ectoparasitários). Para medicamentos veterinários em pasta, aerossóis, colírios ou preparações para o ouvido ou outras formulações em que seja evidente que cada unidade (por ex. seringa, doses individuais de pipetas) será dispensada para tratamento de um único animal, o número de unidades individuais vendidas deve ser considerado equivalente ao número de animais tratados.
- Para a maioria dos medicamentos veterinários não imunológicos, o número de animais tratados será função:

- do regime de tratamento autorizado (dose diária (mg/kg) x duração do tratamento (dias)) de acordo com o descrito no RCM autorizado. Quando a dose ou a duração da terapia indicadas no RCM variarem, a incidência deve ser calculada com base na máxima exposição recomendada (isto é, utilizar o limite máximo da dose **e/ou** duração mais longa do tratamento). A seguir ao cálculo da exposição máxima, aceita-se que seja proposto um cálculo alternativo de avaliação da incidência baseado nas condições conhecidas de utilização do medicamento. Qualquer cálculo alternativo deve ser justificado. Para medicamentos destinados a **tratamentos contínuos prolongados**, é aconselhável utilizar o período padrão de **6 meses** (este período tem em consideração as condições específicas deste tipo de tratamentos no sector veterinário). Qualquer cálculo alternativo deve ser justificado pelo TAIM;
- total do medicamento vendido;
- peso médio da população alvo (kg). O peso médio escolhido deve ser justificado. São recomendados pesos padrões no quadro abaixo e qualquer utilização de outros pesos padrões, incluindo para espécies não mencionadas abaixo, deve ser justificado no RPS.

Relativamente à exposição em pombos recomenda-se a relação de 30 pombos/litro de água de bebida.

<b>Espécies e sub-populações</b>	<b>Peso padrão (kg)</b>
cavalo	550
cão	20
gato	5
bovino adulto	550
novilhos	150
vitelos	50
suínos reprodutores	160
suínos de acabamento	60
Suínos desmamados	25
ovinos adultos	60
borregos	10
aves de criação, frangos de carne	1
aves de criação, galinhas poedeiras	2
aves de criação, perus	10
coelhos	1.5

- É expectável que os valores usados para calcular o número de animais tratados sejam representativos das condições de utilização do medicamento veterinário. Para medicamentos veterinários autorizados para mais do que uma espécie é difícil calcular a exposição individual das espécies. Contudo, sugere-se estimar o número

de animais tratados para todas as espécies individualmente usando as condições estimadas de utilização do medicamento veterinário (vendas/espécies). Deve ser fornecida informação adicional para explicar como foi calculada a proporção entre as diferentes espécies.

- Para os medicamentos veterinários imunológicos, o número de animais tratados deve ser considerado equivalente ao número total de doses vendidas. Contudo, o cálculo deve ter em conta o regime de tratamento calculado (primovacinação, isto é, dose inicial e respectivo reforço).

### 3.1.5 Incidência de Eventos Adversos

Um RPS deve referir a relação entre os volumes de vendas de um medicamento veterinário e os números de eventos adversos notificados.

Deve ser calculada uma incidência geral envolvendo todos os eventos adversos (A,B,O, incluindo O1) que ocorreram após o uso recomendado ou não-recomendado (uso extra-indicações) nas espécies-alvo. Os eventos adversos ocorridos em estudos pós-autorização devem ser excluídos.

A este respeito, a utilização em espécies não-alvo dentro das condições específicas previstas no artigo 78.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, emendado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, são consideradas como uso extra-indicações.

Adicionalmente deve ser calculada a incidência de falhas de eficácia em espécies-alvo após uso recomendado, quando aplicável. Este cálculo é independente.

Quando um medicamento está indicado para mais do que uma espécie, é aconselhável que, em adição ao rácio de todos os animais expressando um evento adverso, o rácio seja calculado para cada espécie, baseado nas condições de utilização estimadas (volumes de vendas/espécie) (ver ponto 3.1.4). Esta informação é importante para as ACN, apesar de ser reconhecida a possível natureza artificial de tal cálculo baseado em hipóteses.

Para o cálculo da incidência de eventos adversos é sugerido que os TAIM adoptem a seguinte abordagem em duas opções:

#### **Cálculo 1 – Rácio de animais expressando um evento adverso**

No primeiro caso, o rácio do número de animais expressando um evento adverso (notificações com imputação **A, B, O, incluindo O1, N**) durante o período, sobre o total de vendas do medicamento veterinário durante esse mesmo período deve ser calculado do seguinte modo:

$$\text{Rácio de animais com eventos adversos} = \frac{\text{N.º de animais com eventos adversos durante o período}}{\text{N.º de doses vendidas durante esse período}}$$

Este cálculo é baseado em dados que tendem a ser precisos e podem ser usados com confiança tendências de um RPS para o seguinte. Algum crescimento neste rácio relativamente ao RPS anterior pode assinalar um problema e a necessidade de uma avaliação mais detalhada dos dados de farmacovigilância.

## **Cálculo 2 – Incidência**

A **incidência (%) de eventos adversos** (notificações com imputação A, B ou O, incluindo O1) deve ser calculada dividindo o total de animais reagindo (envolvidos nestas notificações – imputação A, B ou O, O1) durante o período, pela estimativa do **número de animais tratados** durante esse mesmo período, multiplicado por 100.

$$\% \text{ Incidência} = \frac{\text{N.º de animais com eventos adversos} \\ \text{(com imputação A, B ou O e O1)} \times 100}{\text{Estimativa do N.º de animais tratados durante o período}}$$

Para medicamentos veterinários autorizados em mais do que um EM, a incidência deve ser calculada individualmente para cada EM onde tenham ocorrido vendas.

Este cálculo pode, depois, ser revisto para excluir as notificações com imputação O ou O1 (isto é, este cálculo poderá focar-se somente nas notificações com imputação A – provável ou B – possível).

Os valores incluídos no cálculo da incidência devem ser justificados. É esperado que os valores usados para estimar o número de animais tratados sejam representativos das condições de utilização do medicamento. Quaisquer hipóteses utilizadas para o cálculo devem ser explicitamente apresentado.

As incidências gerais são calculadas para o EEE no total, independentemente do tipo de autorização do medicamento veterinário.

### **3.1.6 Revisão dos Dados**

O RPS deve incluir uma revisão dos dados baseada na análise feita pelo TAIM (incluindo a imputação) aos eventos notificados durante o período abrangido.

A análise dos eventos adversos notificados deve ser suportada por quadros resumindo as descobertas mais importantes. Poderá ser útil, especialmente para RPS que contenham um grande número de eventos adversos, introduzir quadros resumo e preparar quadros separados, por ex. para eventos adversos graves esperados, eventos adversos graves não esperados, eventos adversos não graves não descritos (não mencionados no RCM), ou baseados nas categorias dos termos VeDDRA (por ex. “System Organ Class (SOC)” ou “Preferred Term (PT)”).

A revisão dos dados deve ser estruturada do seguinte modo:

- Eventos adversos nas espécies-alvo, incluindo suspeitas de falhas de eficácia e os eventos ocorridos após uso extra-indicações nas espécies-alvo;
- Eventos adversos em humanos;
- Outros campos da farmacovigilância:
  - Eventos adversos após a utilização em espécies não-alvo
  - Investigação da validade do intervalo de segurança
  - Transmissão de qualquer agente infeccioso através do medicamento
  - Possíveis problemas ambientais surgidos na sequência da utilização do medicamento



A informação de cada notificação de evento adverso deve ser apresentada em “line listings (ver secção 3.1.12 e Anexo).

A revisão dos dados deve focar-se principalmente na apresentação, análise e avaliação dos novos dados de segurança recebidos durante o período abrangido pelo RPS (por ex. evidência de toxicidade ou preocupações de segurança não identificados previamente, aumento da frequência de eventos adversos indesejáveis ou toxicidade desconhecida).

É necessário estruturar a revisão dos dados em relação por ex. às diferentes formulações (forma(s) farmacêutica(s) e dosagem(ens)), espécies-alvo (se o medicamento veterinário for autorizado para mais do que uma espécie), tipo de evento (isto é, graves, não-graves, eventos adversos em humanos, etc.), e país onde o evento ocorreu.

Os aspectos relevantes para diferentes lotes de medicamentos veterinários imunológicos devem ser considerados no RPS quando forem relevantes, e os números de lotes devem ser identificados na revisão e na “line listing”, se disponíveis.

### **3.1.7 Notificações Não-espontâneas**

Deve ser incluída uma narrativa dos dados disponíveis de outras fontes (por ex. estudos de segurança pós-autorização, notificações de eventos adversos publicadas, estudos de experiência de utilização) nesta secção. Os dados devem ser analisados e discutidos como parte da avaliação do benefício-risco.

O resumo deve incluir uma revisão de todas as notificações de eventos adversos susceptíveis de notificação expedita recebidas durante o período abrangido pelo RPS ocorridos em estudos de segurança pós-autorização.

Os sumários de estudos de segurança pós-autorização devem ser incluídos logo que os resultados finais estejam disponíveis, e deve considerar todos os eventos adversos ocorridos no estudo e notificados.

Também deve ser incluída uma lista bibliográfica dos artigos científicos, publicados durante o período abrangido pelo RPS, que se refiram a eventos adversos relacionados com o medicamento e que sejam encontrados através de um motor de busca amplamente aceite. A pesquisa da literatura deve ser baseada, em primeiro lugar, no medicamento.

Adicionalmente deve ser incluída em apêndice uma lista dos estudos que se refiram aos eventos adversos dos quais o TAIM tenha sido o patrocinador.

### **3.1.8 Outra Informação**

Devem ser relatados no RPS os eventos adversos decorrentes de erros de prescrição ou de erros médicos, incluindo aqueles devidos a nomes inventados de medicamentos veterinários ou de aparência similar (por ex. mistura com outro medicamento).

Quando os nomes induzem conotações terapêuticas erróneas, poderá haver um risco de engano ou de abuso do medicamento. Os eventos adversos que surjam em resultado destes enganos ou abusos devem ser relatados no RPS.

Deve ser incluído um sumário dos erros médicos ocorridos com o medicamento veterinário, incluindo os decorrentes da confusão de nomes, devem ser submetidos como anexo do RPS.

### 3.1.9 Avaliação geral de segurança

Juntamente com o sumário conciso de todos os eventos adversos, o RPS deve incluir uma análise científica dos dados apresentados e uma avaliação crítica do balanço benefício-risco do medicamento à luz de qualquer informação de farmacovigilância nova ou alterada, escrita por um perito em farmacovigilância. Deve ser claramente afirmado se serão necessárias mais investigações e se o texto do RCM necessita ser alterado.

Esta secção deve incluir (falta de informação significativa nova deve ser mencionada para cada):

- informação de qualquer acção prévia tomada quer pelas autoridades regulamentares ou pelo TAIM em resultado de assuntos de segurança;
- e qualquer informação importante nova sobre o seguinte:
  - i) evidência de toxicidade ou preocupações de segurança não identificadas previamente;
  - ii) aumento da frequência de toxicidade conhecida ou de efeitos indesejados esperados
  - iii) interacções entre medicamentos
  - iv) eventos adversos em animais associados com uso extra-indicações, incluindo sobredosagem e o seu tratamento
  - v) eventos adversos em humanos relacionados com o uso do medicamento
  - vi) suspeitas de falha de eficácia
- erros de prescrição/medicação, incluindo os associados com nomes inventados ou com a apresentação dos medicamentos veterinários que tenham implicações de segurança, se disponíveis.
- informação sobre a investigação referente à validade do intervalo de segurança, decorrentes da utilização do medicamento veterinário
- quaisquer assuntos ambientais, causados pelo medicamento em condições normais de utilização
- quaisquer assuntos de segurança urgentes que tenham ocorrido durante o período abrangido.

A avaliação deve em particular:

- indicar se a informação de segurança se mantém em linha com a experiência acumulada até à data e com o RCM ou se devem ser feitas alterações ao RCM ou a outra informação do medicamento;
- verificar se é necessário realizar mais investigações;
- especificar qualquer acção recomendável e as razões.

A avaliação geral deve ser organizada preferencialmente segundo a terminologia do sistema VeDDRA de classificação dos órgãos (SOC) em vez de categorias como grave/não-grave ou reacções conhecidas/novas reacções; estas últimas características devem ainda ser cobertas por cada SOC.

Um aumento da frequência de notificações de eventos adversos conhecidos é considerado informação relevante nova. Ainda que o aumento de notificação deva ser discutido no RPS, não é possível fornecer informação específica sobre o que constitui notificação aumentada ou qual método deve ser usado para o quantificar. O TAIM deve fornecer detalhes sobre os métodos que tenha utilizado. Nestas situações deve ser utilizado um critério para determinar se os dados reflectem uma mudança significativa na ocorrência de eventos adversos ou no perfil de segurança e se pode ser proposta uma explicação para tal mudança (por ex. espécies ou número de animais expostos, duração da exposição).

### **3.1.10 – Informação importante recebida após a Data de Fecho dos Dados**

Esta secção é para relatar qualquer informação importante recebida pelo TAIM desde que o conjunto de dados tenha sido encerrado para a análise. Deve incluir novos casos importantes ou dados complementares que afectem a interpretação ou a avaliação das notificações já existentes. O impacto desta informação na avaliação global deve ser discutido.

### **3.1.11 – “Line listings” do RPS**

Todas as notificações (imputadas com A, B, O, O1 e N) devem ser apresentadas em “line listings”.

As notificações de eventos ocorridos em estudos pós autorização durante o período abrangido pelo RPS devem ser incluídas na “line listing”.

A “line listing” deve ser incluída em apêndice ao RPS (ver o **Anexo – Modelo de “line listing” para o RPS**) e, se necessário, dividida num **formato pesquisável e que permita organizar/separar** (por ex. em folha excel) para permitir análise dos dados durante a avaliação do RPS.

De modo a relacionar a revisão dos dados com as “line listings”, é necessário separar os dados por ex. referentes a diferentes formulações (forma(s)) farmacêutica(s) e dosagem(ens)), espécies-alvo (se aplicável), tipo de reacção (isto é, grave, não-grave, evento adverso em humano, etc.) e o país no qual o evento ocorreu.

É preferível utilizar a seguinte sequência de agrupamento (\*):

- **Eventos adversos em espécies-alvo**: (incluindo suspeitas de falha de eficácia e os eventos ocorridos após o uso extra-indicações nas espécies-alvo)
  - Após uso recomendado;
  - Após uso não recomendado (uso extra-indicações, incluindo sobredosagem);
- **Eventos adversos em humanos**.
- **Outros campos de farmacovigilância**:
  - Eventos adversos em espécies não alvo;
  - Investigações da validade do intervalo de segurança;
  - Transmissão de agentes infecciosos;

e/ou Possíveis problemas ambientais.

(\*). De modo a coincidir com a sequência prevista na Directriz “**RECOMMENDATION ON MANAGEMENT AND ASSESSMENT OF PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS (PSURs) OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS**” (EMA/CVMP/PhVWP/4550/2006).

A informação padronizada exigida na “line listing” de eventos adversos em animais inclui:

- i) N.º de referência do TAIM (código do país onde ocorreu) – identificação da organização no EVVet – número da notificação;
- ii) N.º de referência da ACN, se relevante;
- iii) Data(s) do tratamento(s)/Data(s) da vacinação(ões);
- iv) O medicamento veterinário foi usado de acordo com o recomendado?
- v) Data do evento adverso;
- vi) N.º de animais tratados;
- vii) Espécies;
- viii) Idade(s);
- ix) N.º de animais reagindo (aproximado, se não houver o n.º exacto);
- x) N.º de animais mortos;
- xi) Outros produtos, incluindo pré-misturas usada concomitantemente (Nome Comercial e substâncias activas);
- xii) Sintomas/diagnose (incluir terminologia VeDDRA), incluindo momento e duração;
- xiii) Comentários do TAIM – texto informativo breve;
- xiv) Imputação (código A, B, O, O1, N).

A informação padronizada exigida na “line listing” de eventos adversos em humanos relacionados com a utilização de um medicamento veterinário inclui:

- i) N.º de referência do TAIM (código do país onde ocorreu) – identificação da organização no EVVet – número da notificação;
- ii) N.º de referência da ACN, se relevante;
- iii) Data(s) da exposição;
- iv) Data(s) da reacção humana;

- v) Nome(s) e região do endereço (para referência cruzada para evitar duplicação);
- vi) Ocupação;
- vii) Natureza do acidente/exposição;
- viii) Natureza da reacção/sintomas humanos;
- ix) Resultado da reacção humana;
- x) Comentários do TAIM – texto informativo breve.

### **3.2 Conteúdo de Relatórios Periódicos de Segurança – Medicamentos Não Comercializados**

Para medicamentos veterinários autorizados mas ainda não comercializados ou de qualquer modo distribuídos, e relativamente aos quais não tenham sido observados eventos adversos (quer em animais, quer em humanos) em nenhum ensaio adicional (por ex. ensaio clínico, estudo de segurança pós autorização) considera-se suficiente **RPS resumidos**, os quais devem conter somente os seguintes elementos:

- nome comercial do medicamento veterinário
- n.<sup>o(s)</sup> de AIM do(s) medicamento(s) veterinário(s),
- nome e endereço do TAIM,
- data do EBD/IBD
- ordem cronológica do RPS (por ex. 1.º RPS semestral antes do início da comercialização)
- uma **declaração** da Pessoa Qualificada em Farmacovigilância (**PQFV**) do TAIM, de que, como o medicamento não foi comercializado ou distribuído de nenhuma maneira no Mundo durante o período abrangido e de que não observado nenhum evento adverso (quer em animais, quer em humanos) em nenhum ensaio adicional (ensaio clínico, estudo de segurança pós autorização), o benefício-risco demonstrado pelo medicamento veterinário não tinha mudado desde a data da AIM.

## **4 Orientação complementar sobre a submissão de Relatórios Periódicos de Segurança em situações especiais**

### **4.1 Submissão de documentos relacionados com a segurança para a Renovação da AIM**

Como parte dos documentos do pedido de renovação, o TAIM precisa de preparar ou submeter:

- um **Relatório Sumário de Suporte de RPS** (“PSUR Summary Bridging Report”) apoiado, se necessário, por um **Relatório Adenda do RPS**;

- ou um **RPS** se o ciclo de submissão dos RPS estiver em sincronia com o esquema de submissão da renovação.

#### **4.1.1 Relatório Sumário de Suporte de RPS (“PSUR Summary Bridging Report”)**

Tendo em vista a submissão do pedido de renovação, o TAIM deve submeter um Relatório Sumário de Suporte de RPS, ligando todos os RPS submetidos anteriormente. Se, contudo, na altura da submissão do pedido da renovação, for apresentado um RPS abrangendo o período desde a concessão da AIM ou da última renovação este RPS substitui a necessidade de um Relatório Sumário de Suporte de RPS. É aceitável que os RPS submetidos previamente não tenham de ser novamente submetidos, desde que seja anexada, a este Relatório, uma lista das datas originais de submissão.

O Relatório Sumário de Suporte de RPS não pode conter nenhum dado novo, devendo fornecer um sumário sucinto, suportando e resumindo os RPS submetidos prévia e consecutivamente. Os dados não podem ser repetidos mas apenas relacionados com o respectivo RPS. O formato do Relatório Sumário de Suporte de RPS deve ser idêntico ao do RPS comum, mas o conteúdo deve consistir num resumo de destaques e numa análise geral dos dados dos RPS anexados (ou referenciados).

O Relatório Sumário de Suporte de RPS deve conter o seguinte relativamente ao período abrangido por todos os RPS:

- Introdução (uma breve descrição do objectivo do documento especificando os períodos abrangidos e fazendo referência cruzada a qualquer RPS referenciado);
- Estatuto da AIM no Mundo (número de países nos quais o medicamento está aprovado);
- Uma análise geral das medidas de segurança desencadeadas por ACN ou TAIM (um resumo integrado das medidas tomadas, se aplicável);
- Uma análise geral das alterações (propostas ou completadas) ao RCM e folheto informativo, e ao Documento de Referência de Informação de Segurança (se aplicável) (ver mais abaixo), com base na área da farmacovigilância (alterações significativas ao longo de todo o período);
- Uma análise geral dos dados da exposição (estimativa do número total de animais expostos no período) bem como os dados da incidência (nos animais e nos humanos);
- Uma análise geral das notificações individuais (breve declaração destacando o número total de notificações apresentadas no conjunto dos RPS). Quando houver uma preocupação específica de segurança que não tenha sido adequadamente discutida em um ou mais RPS, será apropriado incluir um quadro resumido para os tipos de notificações envolvidas, destacando quaisquer diferenças em relação aos quadros anteriores. Neste caso, deve ficar bem claro que os quadros devem ter origem em bases de dados em funcionamento, cujas notificações são actualizadas. Estes quadros devem reflectir os dados mais actualizados à data em que são extraídos. É reconhecido que a notificação/evento considerados nestes quadros resumidos podem diferir de algum modo do conteúdo dos quadros individuais nos RPS. Deve ser incluída uma declaração geral descrevendo as diferenças;

- Uma análise geral dos ensaios (um breve sumário dos ensaios de segurança pós autorização);
- Uma análise geral da informação relatada relacionada com investigações de insuficiência do intervalo de segurança surgidas com a utilização do medicamento veterinário, com suspeitas de falha de eficácia, com eventos adversos relacionados com uso extra-indicações ou com qualquer possível problema ambiental;
- Outra informação (somente informação de segurança de alta significância recebida após a DFD);
- Uma análise geral das preocupações de segurança e conclusão (assuntos chave não resolvidos).

Adicionalmente, o Relatório Sumário de Suporte de RPS deve também conter informação destacando quaisquer diferenças significativas entre o RCM aprovado e o RCM proposto.

Dependendo do tempo e do volume de dados entre a DFD do RPS prévio e o pedido de renovação, poderá ser necessário fornecer um Relatório Adenda ao Relatório Sumário de Suporte de RPS.

#### **4.1.2 Relatório Adenda ao RPS para renovações**

Um Relatório Adenda ao RPS é uma actualização ao RPS mais recentemente completado, quando é necessária uma actualização, fora do esquema de submissão de RPS baseado na EBD ou na IBD, para um pedido de renovação.

Devido ao facto de a renovação ser um processo independente, um Relatório Adenda ao RPS não altera o calendário de submissão dos RPS nem tem influência na DFD dos RPS, pois o seu conteúdo fará parte do próximo RPS normal.

O Relatório Adenda ao RPS deve resumir os dados de segurança recebidos entre a DFD do mais recente RPS e a data 60 dias antes da data de submissão do pedido de renovação, ou uma data acordada com a DGV. Geralmente, a DGV aceita qualquer solução desde que não haja nenhuma falha entre a DFD deste RPS e o próximo RPS.

Não é suposto que o Relatório Adenda deva fornecer uma análise profunda dos casos adicionais, uma vez que esta deve ser incluída no próximo RPS regularmente agendado ou exigido. Dependendo das circunstâncias e do volume de dados adicionais desde o último relatório agendado, o Relatório Adenda pode seguir o formato dos RPS ou ter uma apresentação simplificada.

A apresentação simplificada deve incluir as seguintes secções, contendo qualquer informação nova ou alterações fora do mais recente RPS ao qual o Relatório Adenda se refere:

- Introdução (objectivo; referência cruzada ao mais recente RPS);
- Alterações às secções do RCM relevantes para a farmacovigilância (incluindo uma cópia do mais recente documento, se este diferir do contido no RPS);
- Medidas significativas relevantes para a segurança tomadas por Autoridades Regulamentares no Mundo;
- “Line-listing(s)” e/ou quadros resumidos;
- Conclusões (breve análise).

## 4.2 Sincronização da submissão de RPS

A periodicidade da submissão de RPS de um medicamento veterinário pode ser alterada pela DGV, ou proposta pelo TAIM para os medicamentos nacionais. De qualquer modo, para medicamentos autorizados há menos de 5 anos, e medicamentos veterinários **genéricos** recentemente autorizados ou autorizados de acordo com o procedimento de **consentimento informado**, o calendário definido no ponto 2 do artigo 110.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, emendado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, não pode ser alterado. Adicionalmente, para qualquer medicamento que já tenha sido renovado, a submissão de RPS numa frequência inferior à trienal não é possível.

Quando for proposta uma alteração, o Requerente/TAIM deve submeter, como parte do pedido, as razões do mesmo. A pedido do TAIM será sempre possível encurtar o período de submissão (por ex. para sincronização da submissão de RPS).

Além disso, de modo a implementar medidas facilitando a preparação de RPS pelos TAIM e a partilha de trabalho de avaliação de RPS pelas ACN, poderá ser proposta - pelos TAIM ou pelas ACM - a harmonização das datas de nascimento, de renovação e/ou calendários de submissão de medicamentos veterinários contendo a(s) mesma(s) substância(s) activa(s). Os princípios estão destacados no portal dos Chefes de Agência. De qualquer modo, é destacado que o calendário definido no ponto 2 do artigo 110.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, emendado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, não pode ser alterado.

## 4.3 Informação de Referência de Segurança

Um objectivo de um RPS é estabelecer se a informação registada durante o período abrangido está de acordo com o conhecimento prévio da segurança do medicamento veterinário, e indicar se devem ser feitas alterações à informação do medicamento. A documentação de referência é necessária para se realizar esta comparação.

A existência de um Documento de Referência de Informação de Segurança facilitará uma abordagem prática, eficiente e consistente à avaliação de segurança e faz do RPS um relatório único também aceite em outras regiões do Mundo.

Esta informação é especialmente importante no âmbito do “PSUR synchronisation / PSUR assessment work sharing initiative”. Recomenda-se que os TAIM participando nesta iniciativa preparem um **Documento de Dados Essenciais de Segurança** (“Core Safety Data Document (CSDD)”) escrita em língua inglesa. Esta folha consiste num extracto de todas as secções relevantes de segurança do RCM dos medicamentos veterinários cujo RPS sincronizado é submetido. O TAIM deve indicar no RPS quais as alterações, emendas ou modificações a este documento são consideradas necessárias tendo em conta os dados avaliados no RPS.

É fortemente encorajada a submissão do DDES (CSDD) em adição ao RCM regularmente incluído (em português, ver secção 3.1.3) de todos os medicamentos veterinários para os quais o RPS sincronizado é preparado. Para mais informações sobre o CSDD, consultar o Portal dos Chefes de Agência.



**ANEXO**

**A - Modelo de “line listing” de RPS – “Line listing” para suspeitas de eventos adversos em animais  
ESQUEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA VETERINÁRIA – RELATÓRIO PERIÓDICO DE SEGURANÇA  
FORMULÁRIO DO TAIM PARA NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS EM ANIMAIS  
ENVOLVENDO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

**MEDICAMENTO:**

**TITULAR DA AIM:**

**N.º DE AIM:**

**Período do Relatório** ...../.../... a ...../.../....

**N.º de doses vendidas no EEE durante o período =**

**..... Unidades = %**

**INCIDÊNCIA =**

**N.º de doses vendidas por ano:**

**ANO =.....N.º=.....ANO=.....N.º=.....ANO=.....N.º=.....**

**A – Natureza da Notificação: SEA em Espécies-alvo:**

**i – após uso recomendado**

**Grau de gravidade do Evento: Grave**

Ref.º do TAIM ou “World Wide Case Number”	Data do Tratamento/ Vacinação	Data do Evento	N.º de a Animais Tratados	Espécies e Idade (Jov/Adulto)	N.º Reagindo (a)	N.º de Mortos (b)	Utilizado de acordo com o recomendado Sim/Não	Outros Produtos usado Concomitante mente	<b>VeDDRA</b>	Sintomas apresentados/ Diagnóstico	Breve Narrativa Informativa e Comentários e Conclusões do TAIM	Imputação (código ABON)
<b>Notificações no EEE e depois Notificações em PAÍSES TERCEIROS (Country Code -Organisation ID -Case Number Ref.)</b>			<i>(Por favor, assegure- se de que este total é incluído)</i>								<i>(Por favour, assegure-se de que estas secções são preenchidas)</i>	

**TOTAL GERAL DE TODAS AS PÁGINAS (EEE)**

**N.º Total (notificações):**

**N.º Total de animais reagindo (a):**

**N.º Total de animais mortos (b):**

**Grau de gravidade do evento: Não Grave**

Ref.º do TAIM ou “World Wide Case Number”	Data do Tratamento/ Vacinação	Data do Evento	N.º de a Animais Tratados	Espécies e Idade (Jov/Adulto)	N.º Reagindo (a)	N.º de Mortos (b)	Utilizado de acordo com o recomendado Sim/Não	Outros Produtos usado Concomitante mente	<b>VeDDRA</b>	Sintomas apresentados/ Diagnóstico	Breve Narrativa Informativa e Comentários e Conclusões do TAIM	Imputação (código ABON)
---	-------------------------------------	-------------------	---------------------------------	-------------------------------------	------------------------	-------------------------	--	--	---------------	---------------------------------------	---	-------------------------------



**Grau de gravidade do evento: Não Grave**

Ref.º do TAIM ou "World Wide Case Number"	Data do Tratamento/ Vacinação	Data do Evento	N.º de a Animais Tratados	Espécies e Idade (Jov/Adulto)	N.º Reagindo (a)	N.º de Mortos (b)	Utilizado de acordo com o recomendado Sim/Não	Outros Produtos usado Concomitante mente	VeDDRA	Sintomas apresentados/ Diagnóstico	Breve Narrativa Informativa e Comentários e Conclusões do TAIM	Imputação (código ABON)
<b>Notificações no EEE e depois Notificações em PAÍSES TERCEIROS</b> (Country Code -Organisation ID -Case Number Ref.)			<i>(Por favour, assegure- se de que este total é incluído)</i>								<i>(Por favour, assegure-se de que estas secções são preenchidas)</i>	
TOTAL GERAL DE TODAS AS PÁGINAS (EEE)												
N.º Total (notificações):					N.º Total de animais reagindo (a):				N.º Total de animais mortos (b):			

**PARA USO DA AUTORIDADE COMPETENTE: REFERÊNCIA:**

**DATE DE RECEBIMENTO**

**B - Modelo de “line listing” de RPS – “Line listing” para suspeitas de eventos adversos em Humanos**

**ESQUEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA VETERINÁRIA – RELATÓRIO PERIÓDICO DE SEGURANÇA  
FORMULÁRIO DO TAIM PARA NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS EM HUMANOS  
ENVOLVENDO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

**MEDICAMENTO:**

**TITULAR DA AIM:**

**N.º DE AIM:**

**Período do Relatório** ...../.../... a ...../.../....

Ref.º do TAIM ou “World Wide Case Number”	Nome(s) ou Identificação do Paciente (s)	Ocupação	Data da Exposição	Data do Evento	Natureza do Acidente/ Exposição	VeDDRA	Natureza da Reação/ Sintomas	Resultado do Evento	Breve Narrativa Informativa e Comentários e Conclusões do TAIM	Imputação (código ABON)
(Country Code -Organisation ID -Case Number Ref.)										