

Fabbricazione e immissione in commercio di medicinali preparati secondo una formula

Documento valido da: **12.10.2023**

Numero del documento: **I-SMI.TI.24i** **Versione 3.0**

Classificazione: **Pubblico**

Sostituisce documento: **I-SMI.TI.24_02** datato: 15.05.2023

Documenti SMI superiori: **--**

Documenti QMI correlati: **I-SMI.TI.10**

Approvazione:	Data:	Firma:
Autore:	<u>10.10.2023</u>	<u>Rosmarie Neeser</u>
Verifica tecnica:	<u>10.10.2023</u>	<u>Federico Cimini</u>
Verifica formale (Rilascio VS-QMI):	<u>12.10.2023</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>

Indice

1	Scopo e campo applicazione	3
2	Principi fondamentali.....	3
3	Definizioni e abbreviazioni	4
4	Tipi di medicinali preparati secondo una formula	4
4.1	Formula magistralis (art. 9 cpv. 2 lett. a LATer).....	4
4.2	Formula officinalis (art. 9 cpv. 2 lett. b LATer)	4
4.3	Medicamenti preparati secondo una formula propria (art. 9 cpv. 2 lett. c LATer).....	4
4.4	Formula hospitalis (art. 9 cpv. 2 lett. c ^{bis} LATer)	5

5	Requisiti per l'autorizzazione di fabbricazione	5
5.1	Fabbricazione propria di medicinali preparati secondo una formula in un'azienda autorizzata alla dispensazione	5
5.2	Fabbricazione per conto terzi di medicinali preparati secondo una formula	5
5.3	Uso di prodotti intermedi e prodotti sfusi (bulk) per fabbricare medicinali secondo una formula	6
5.4	Garanzia di identità delle materie prime per ogni contenitore	6
5.5	Fabbricazione di medicinali preparati secondo una formula affidata a terzi all'estero	7
6	Immissione in commercio di medicinali preparati secondo una formula	7
7	I medicinali preparati secondo una formula possono essere pubblicizzati?	8
8	Panoramica delle autorizzazioni d'esercizio per i medicinali preparati secondo una formula	8
9	Cambiamenti dalla versione precedente	9
10	Allegati	9

1 Scopo e campo applicazione

Preambolo:

I medicinali pronti per l'uso sono generalmente soggetti all'obbligo d'omologazione. I medicinali preparati secondo una formula sono medicinali non soggetti all'obbligo d'omologazione fabbricati sulla base dell'articolo 9 capoverso 2 lettere a-c^{bis} LATer.

Obiettivi:

Scopo della presente interpretazione tecnica è chiarire i requisiti e le condizioni relativi alla fabbricazione e all'immissione in commercio di medicinali preparati secondo una formula definiti nella LATer e nelle ordinanze correlate, e illustrarne l'attuazione pratica.

Campo di applicazione:

La presente direttiva è destinata agli ispettorati dei Cantoni al fine di garantire una prassi unitaria nel sistema di ispezione svizzero, conformemente all'articolo 63 OAMed. Rappresenta la base tecnica per le ispezioni previste dalla legislazione sugli agenti terapeutici effettuate dagli ispettorati dei Cantoni e da Swissmedic.

2 Principi fondamentali

I medicinali preparati secondo una formula sono medicinali non soggetti all'obbligo d'omologazione fabbricati sulla base dell'articolo 9 capoverso 2 lettere a-c^{bis} LATer. Quando si prescrivono e si dispensano medicinali preparati secondo una formula, vanno rispettate le regole riconosciute delle scienze mediche e farmaceutiche. Inoltre, le disposizioni sulla vigilanza, in particolare gli obblighi di notifica ai sensi degli articoli 59 LATer e 61 segg. OM, si applicano anche per i medicinali preparati secondo una formula.

L'articolo 9 capoverso 2 LATer conferisce al Consiglio federale la competenza di definire nelle ordinanze correlate i criteri per circoscrivere i medicinali soggetti e non soggetti all'obbligo d'omologazione. Tale circoscrizione deve essere eseguita sulla base di criteri qualitativi e quantitativi. Per i medicinali non soggetti all'obbligo d'omologazione il Consiglio federale ha emanato disposizioni d'esecuzione corrispondenti negli articoli 35 OM (Limitazione della dispensazione), 36 OM (Limitazioni quantitative), 38 OM (Radiofarmaci) e 39 OM (Indicazioni e testi sui contenitori e sugli imballaggi). L'articolo 14 OMVet disciplina inoltre la dispensazione di medicinali preparati secondo una formula agli animali da reddito.

I fondamenti giuridici dei medicinali preparati secondo una formula sono disciplinati dai seguenti testi:

- Articolo 9 LATer
- Ph. Helv.
- Allegato 2 OAMed: Norme della Buona prassi di fabbricazione di medicinali in piccole quantità
- Allegato 3 OAMed: Analisi dei rischi per la fabbricazione di medicinali di cui all'articolo 9 capoverso 2 lettere a-c^{bis} LATer
- Articolo 35 OM
- Articolo 36 OM
- Articolo 38 OM
- Articolo 14 OMVet (medicamenti di cui all'art. 9 cpv. 2 lett. a-c^{bis} LATer)
- MRA con autorità partner

- Documento di posizione dell'Associazione dei farmacisti cantionali «Letteratura specializzata riconosciuta per la fabbricazione di medicinali secondo una formula propria» e relativo Allegato aggiornato al 2020 (disponibile solo in tedesco)

3 Definizioni e abbreviazioni

BPF piccole quantità	Norme della Buona prassi di fabbricazione di medicinali in piccole quantità, Ph. Helv., capitoli 20 (testo normativo) e 21 (spiegazioni)
ISAT-OPha	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente l'emanazione della farmacopea e il riconoscimento di altre farmacopee (RS 812.214.11)
LATer	Legge sugli agenti terapeutici (RS 812.21)
MRA	Accordo sul reciproco riconoscimento (Mutual Recognition Agreement) con autorità partner, vedi: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/chi-siamo/collaborazione-internazionale/collaborazione-bilaterale-con-autorita-partner/accordo-sul-reciproco-riconoscimento.html
OAMed	Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali (RS 812.212.1)
OM	Ordinanza sui medicinali (RS 812.212.21)
OMVet	Ordinanza sui medicinali veterinari (RS 812.212.27)
OPuM	Ordinanza sulla pubblicità dei medicinali (RS 812.212.5)
Ph. Eur.	Farmacopea europea
Ph. Helv.	Farmacopea svizzera

4 Tipi di medicinali preparati secondo una formula

4.1 Formula magistralis (art. 9 cpv. 2 lett. a LATer)

I medicinali preparati secondo una Formula magistralis (art. 9 cpv. 2, lett. a LATer) sono fabbricati in un'azienda sulla base di una prescrizione medica o veterinaria. I medicinali devono essere fabbricati da una farmacia pubblica o da una farmacia ospedaliera autorizzata alla fabbricazione conformemente all'articolo 7a LATer. Altre aziende di fabbricazione sono autorizzate a fabbricare medicinali per conto di farmacie pubbliche/farmacie ospedaliere, se dispongono di una corrispondente autorizzazione di fabbricazione di Swissmedic. Il punto 8 fornisce una panoramica delle autorizzazioni di esercizio necessarie.

4.2 Formula officinalis (art. 9 cpv. 2 lett. b LATer)

La fabbricazione di medicinali preparati secondo una Formula officinalis (art. 9 cpv. 2 lett. b LATer) si basa su una monografia speciale dei preparati della versione in vigore della Farmacopea (p.es. Ph. Eur. e Ph. Helv.) oppure di un'altra farmacopea riconosciuta da Swissmedic (cfr. allegato della ISAT-OPha). La legge conferisce inoltre a Swissmedic la competenza di riconoscere i Formularium creati da privati.

4.3 Medicinali preparati secondo una formula propria (art. 9 cpv. 2 lett. c LATer)

I medicinali preparati secondo una formula propria sono esclusivamente medicinali non soggetti a prescrizione medica che sono fabbricati in un'azienda secondo una formula propria o pubblicata nella letteratura specializzata. I medicinali preparati secondo una formula propria

sono fabbricati ad hoc o per costituire scorte. Possono essere dispensati alla propria clientela dalle persone autorizzate alla dispensazione elencate nell'articolo 25 LATer. Oltre al diritto federale, occorre tener conto anche del diritto cantonale. Per questo motivo, alle aziende si consiglia di contattare in ogni caso le autorità sanitarie cantonali competenti (farmacista cantonale o controllo dei medicinali) prima di immetterli in commercio, e di informarsi su eventuali prescrizioni aggiuntive. Maggiori informazioni sulle formule riconosciute sono disponibili nel [documento di posizione dell'Associazione dei farmacisti cantonali «Letteratura specializzata riconosciuta per la fabbricazione di medicinali secondo una formula propria»](#) del 25 ottobre 2017 e nel relativo Allegato aggiornato al 2020 [Lista positiva](#) (disponibile solo in tedesco).

4.4 Formula hospitalis (art. 9 cpv. 2 lett. c^{bis} LATer)

Per i medicinali fabbricati secondo una formula ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettera c^{bis} LATer, il legislatore ha creato il termine «Formula hospitalis» (cfr. art. 39 cpv. 1 lett. d OM). Su tale base possono essere fabbricati per costituire scorte (in una farmacia ospedaliera) solo i medicinali per i quali è dimostrato che in Svizzera non è omologato o disponibile alcun medicinale alternativo equivalente. L'ospedale deve gestire una lista di tutti i medicinali fabbricati secondo una Formula hospitalis («lista dell'ospedale») e controllare regolarmente la legittimità della loro fabbricazione, in particolare se in Svizzera non è omologato alcun medicinale comparabile. Non vi è alcuna restrizione quantitativa alla fabbricazione di medicinali secondo una «Formula hospitalis».

5 Requisiti per l'autorizzazione di fabbricazione

5.1 Fabbricazione propria di medicinali preparati secondo una formula in un'azienda autorizzata alla dispensazione

Per fabbricare medicinali preparati secondo una formula occorre sostanzialmente un'autorizzazione di fabbricazione cantonale. I richiedenti e i titolari di un'autorizzazione di fabbricazione cantonale devono tuttavia effettuare un'analisi dei rischi conformemente ai requisiti di cui all'allegato 3 OAMed. A seconda del risultato di quest'analisi, devono essere in possesso di un'autorizzazione di fabbricazione Swissmedic (art. 8 OAMed) al posto di quella cantonale. Indipendentemente dall'autorità che rilascia l'autorizzazione, la fabbricazione, sia essa ad hoc che per costituire scorte, di medicinali preparati secondo una formula, deve essere effettuata nel rispetto della «BPF piccole quantità». Devono inoltre essere rispettate le limitazioni quantitative di cui all'articolo 36 OM.

5.2 Fabbricazione per conto terzi di medicinali preparati secondo una formula

Sulla base dell'articolo 9 capoverso 2^{bis} LATer, un'azienda autorizzata a fabbricare in proprio medicinali preparati secondo una formula, può affidarne la fabbricazione a un'altra azienda, a condizione che anch'essa sia in possesso di un'autorizzazione di fabbricazione per medicinali preparati secondo una formula (cfr. punto 8). Se l'azienda incaricata della fabbricazione non è autorizzata alla dispensazione, deve essere in possesso di un'autorizzazione di fabbricazione di Swissmedic. È possibile dare in appalto un ordine di fabbricazione per conto terzi (subappalto) se avviene in accordo con il committente originario, il subappalto è disciplinato da contratto e il subappaltatore possiede a sua volta la necessaria autorizzazione d'esercizio. Indipendentemente dal fatto che la fabbricazione sia effettuata direttamente dall'azienda incaricata o in subappalto, tutte le parti interessate devono rispettare i requisiti di cui al capitolo 20.1.7 della «BPF piccole quantità».

Un'azienda deve infine anche essere in grado di liberare direttamente la merce fabbricata oggetto del contratto (capitolo 20.1.7.3 della «BPF piccole quantità»). Per questo motivo possono essere

considerati come committenti solo le aziende autorizzate alla dispensazione che dispongono esse stesse di un'autorizzazione di fabbricazione per i medicinali preparati secondo una formula. Pertanto, medici e veterinari non possono per esempio affidare a terzi un ordine di fabbricazione di un medicinale preparato secondo una formula. Un'azienda autorizzata alla dispensazione non può affidare a terzi la fabbricazione di un tale medicinale in quantità superiori a quella massima prevista dall'articolo 36 OM per anno civile. Se più committenti affidano a terzi la fabbricazione dello stesso medicinale preparato secondo una formula, la quantità prodotta dal fabbricante incaricato non può superare la somma delle quantità massime applicabili ai committenti e previste dall'articolo 36 OM. Si consiglia di indicare sempre nel contratto di fabbricazione per conto terzi la quantità annua applicabile al committente, indipendentemente dalla portata dell'ordine di fabbricazione. Il committente deve garantire che la quantità fabbricata per suo conto non superi la quantità ammessa. Non è ammesso per esempio che il subappaltatore produca un lotto superiore alla quantità specificata nell'ordine di fabbricazione o negli ordini di fabbricazione combinati e che venda successivamente i medicinali preparati secondo una formula in eccesso a un altro committente per un nuovo ordine di fabbricazione.

La fornitura al rispettivo committente dei medicinali preparati secondo una formula con fabbricazione affidata a terzi non costituisce un'attività di distribuzione, ma fa parte della fabbricazione (art. 4 cpv. 1 lett. c LATer) ed è inclusa nell'autorizzazione di fabbricazione. Di conseguenza, un fabbricante mandatario può fornire al committente medicinali preparati secondo una formula senza per questo dover richiedere un'autorizzazione di commercio all'ingrosso.

5.3 Uso di prodotti intermedi e prodotti sfusi (bulk) per fabbricare medicinali secondo una formula

Le aziende titolari di un'autorizzazione per la fabbricazione di medicinali (azienda industriale con autorizzazione di Swissmedic o azienda con autorizzazione cantonale) possono anche fabbricare prodotti intermedi e sfusi. Sono considerati prodotti intermedi i medicinali che possono diventare un medicinale preparato secondo una formula pronto alla dispensazione solo attraverso ulteriori fasi di fabbricazione essenziali come la formulazione galenica. Se il prodotto intermedio è fabbricato in misura tale che per rendere il medicinale dispensabile sono necessarie solo attività di riempimento o imballaggio, è considerato un medicinale non pronto all'uso in forma sfusa (bulk). Le disposizioni giuridiche che consentono la fabbricazione di medicinali secondo una formula non soggetti all'obbligo d'omologazione servono a sostenere l'approvvigionamento dei medicinali. Al tempo stesso, tuttavia, occorre evitare che venga aggirato l'obbligo generale d'omologazione dei medicinali (cfr. art. 9 cpv. 1 LATer). I prodotti intermedi e i prodotti sfusi possono quindi essere utilizzati per la fabbricazione di medicinali secondo una formula solo se la fabbricazione avviene nell'ambito di un mandato a terzi per un determinato medicinale preparato secondo una formula. In questo caso si applicano le stesse limitazioni quantitative previste per il medicinale preparato secondo una formula pronto per l'uso. L'uso di prodotti intermedi o di prodotti sfusi fabbricati al di fuori di un mandato a terzi significherebbe invece che i medicinali con essi fabbricati non corrisponderebbero più alla definizione di medicinale preparato secondo una formula. Il loro uso non è pertanto consentito nella fabbricazione di medicinali secondo una formula. È vietato usare una parte della quantità di un prodotto intermedio destinato alla fabbricazione di un medicinale omologato (intermediate) per fabbricare medicinali secondo una formula nella stessa azienda di fabbricazione.

5.4 Garanzia di identità delle materie prime per ogni contenitore

I fornitori delle materie prime necessarie alla fabbricazione di medicinali preparati secondo una formula possono, a condizione che dispongano del modulo di Swissmedic per questa attività soggetta ad autorizzazione, garantire l'identità delle materie prime (cfr. «Garanzia di identità delle

materie prime per ogni contenitore», punto 20.1.6.4 capoverso 3 della Ph. Helv. e l'interpretazione tecnica «Garanzia di identità delle materie prime per ogni contenitore: requisiti da soddisfare» (I-SMI.TI.10, disponibile in tedesco e francese). Una garanzia di identità delle materie prime consente a un produttore di medicinali preparati secondo una formula di fare a meno di una verifica dell'identità. Poiché la garanzia di identità riguarda le materie prime, vale a dire i principi attivi e le sostanze ausiliarie, non è ammessa la garanzia di identità dei prodotti intermedi.

5.5 Fabbricazione di medicinali preparati secondo una formula affidata a terzi all'estero

I titolari di un'autorizzazione per la fabbricazione di medicinali preparati secondo una formula sono autorizzati, a determinate condizioni, ad affidare a terzi all'estero la fabbricazione di tali medicinali. Per importare prodotti non ancora liberati (compresi i prodotti intermedi e sfusi), in questo contesto non è richiesta alcuna autorizzazione d'esercizio per l'importazione, in quanto l'importazione delle merci avviene esclusivamente nel senso di una restituzione della merce al committente nel quadro dell'ordine di fabbricazione per conto terzi (art. 4 cpv. 1 lett. c LATer).

La fabbricazione di medicinali preparati secondo una formula può essere affidata a terzi all'estero solo se il mandatario è in possesso di un certificato BPF rilasciato da un'autorità riconosciuta dalla Svizzera nel quadro di un Accordo sul reciproco riconoscimento (MRA) relativo alla BPF. Dal certificato deve risultare che il documento vale anche per la fabbricazione e per il luogo in cui ha luogo la fabbricazione per conto terzi del medicamento in questione.

L'MRA con riferimento alla BPF garantisce tuttavia solo uno standard minimo, non contiene alcun obbligo di rispettare la «BPF piccole quantità» che disciplina la fabbricazione dei medicinali preparati secondo una formula. Poiché l'allegato 3 OAMed è valido solo per le aziende con autorizzazione di fabbricazione residenti in Svizzera, il rispetto delle sue regole deve essere stabilito in un accordo contrattuale tra il committente e il mandatario. Nel contratto il mandatario deve impegnarsi a rispettare la «BPF piccole quantità». Secondo il punto 20.1.7.3 capoverso 2 Ph. Helv., la liberazione di un medicamento fabbricato per conto terzi deve essere effettuata dal committente. Con questa liberazione il committente si assume la responsabilità della conformità dei medicinali da liberare, che include la responsabilità di una fabbricazione che soddisfi i requisiti della «BPF piccole quantità».

Per garantire che le disposizioni contrattuali siano rispettate e che i medicinali preparati secondo una formula siano fabbricati anche all'estero secondo la «BPF piccole quantità», di solito è necessario che il committente avvii un audit in loco.

6 Immissione in commercio di medicinali preparati secondo una formula

Non è consentito lo smercio ai sensi dell'articolo 4 capoverso 1 lettera e LATer (incl. offerta e pubblicità) di medicinali preparati secondo una formula. Ciò deriva dal fatto che per essere esonerati dall'obbligo d'omologazione previsto dalla legislazione sugli agenti terapeutici tali preparati possono essere fabbricati e dispensati solo su prescrizione medica (medicamento ai sensi dell'art. 9 cpv. 2 lett. a LATer) o sono solo «destinati alla dispensazione alla propria clientela» (medicamento ai sensi dell'art. 9 cpv. 2 lett. b-c^{bis} LATer).

Poiché la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali non soggetti all'obbligo d'omologazione non sono state di norma controllate dalle autorità prima della loro immissione in commercio, è particolarmente importante che, ai fini della dispensazione, gli obblighi di diligenza (art. 3 LATer) e i principi di prescrizione, dispensazione e uso (art. 26 LATer) vengano osservati

nell'azienda e che venga mantenuto il contatto diretto con l'utilizzatore del medicamento preparato secondo una formula. Ciò le consente di assumersi la responsabilità relativa alla liberazione che il medicamento in questione abbia la qualità richiesta.

7 I medicinali preparati secondo una formula possono essere pubblicizzati?

In conformità con la restrizione della fabbricazione e della dispensazione di medicinali preparati secondo una formula alla propria clientela, eventuali misure pubblicitarie possono essere indizzate solo a un pubblico indefinito all'interno del locale commerciale, ossia presso il cosiddetto «point of sale». È consentita la pubblicità al di fuori di questa ristretta cerchia di persone (p.es. l'invio di un opuscolo pubblicitario, la pubblicità nel contesto di una newsletter elettronica periodica) ma solo nella misura in cui è rivolta a un gruppo specifico. La pubblicazione di informazioni sull'offerta di medicinali preparati secondo una formula ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettere b e c LATer (Formula officinalis e formule proprie o formule pubblicate nella letteratura specializzata) su un sito web di accesso pubblico (p.es. di una farmacia) o attraverso altri canali di informazione è consentita alle seguenti condizioni. Le informazioni non possono andare oltre una semplice elencazione ai fini di un catalogo di vendita, conformemente all'articolo 1 capoverso 2 lettere a-c OPuM, vale a dire è consentito solo un elenco degli articoli in assortimento con informazioni quali nome, dimensioni della confezione e prezzo (cfr. a tal fine www.swissmedic.ch, rubrica «Medicamenti per uso umano → Sorveglianza del mercato → Pubblicità per i medicinali → FAQ»).

Per i medicinali preparati secondo una formula ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettere a e c^{bis} LATer (Formula magistralis e hospitalis), è possibile segnalare al pubblico solo in modo generale che tali contratti di fabbricazione possono essere eseguiti. Di conseguenza, un fabbricante per conto terzi non può pubblicizzare queste due categorie di medicinali in formula. È consentito solo pubblicizzare la possibilità di assumere la fabbricazione per conto terzi tali prodotti. Ai fabbricanti per conto terzi è pertanto vietato pubblicizzare presso potenziali clienti (autorizzati alla dispensazione) liste di prodotti concreti, provviste di informazioni sui prezzi per la fabbricazione per conto terzi e pubblicare tali liste di prodotti sul proprio sito web.

8 Panoramica delle autorizzazioni d'esercizio per i medicinali preparati secondo una formula

Attività	Autorità che rilasciano l'autorizzazione
Fabbricazione propria di medicinali preparati secondo una formula da parte di un'azienda autorizzata alla dispensazione	I Cantoni o Swissmedic, a seconda del risultato dell'analisi dei rischi ai sensi dell'allegato 3 OE-Med
Fabbricazione per conto terzi di medicinali preparati secondo una formula, compresi i prodotti intermedi e sfusi, da parte di un'azienda autorizzata alla dispensazione	I Cantoni o Swissmedic, a seconda del risultato dell'analisi dei rischi ai sensi dell'allegato 3 OE-Med
Fabbricazione per conto terzi di medicinali preparati secondo una formula, compresi i prodotti intermedi e sfusi, da parte di un'azienda non autorizzata alla dispensazione	Swissmedic
Fabbricazione per conto terzi di medicinali preparati secondo una formula,	Autorità riconosciuta dalla Svizzera nel quadro di un MRA relativo alla BPF (dall'autorizzazione

Attività	Autorità che rilasciano l'autorizzazione
(compresi i prodotti intermedi e sfusi) all'estero	d'esercizio con il relativo certificato BPF deve risultare che il documento vale anche per la fabbricazione e la sede in cui ha luogo la fabbricazione per conto terzi del medicamento in questione).
Garanzia di identità delle materie prime per ogni contenitore ai sensi del punto 20.1.6.4 capoverso 3 della Ph. Helv.	Swissmedic

9 Cambiamenti dalla versione precedente

- Capitolo 4.2: Swissmedic ha autorizzato una Formularium di una società privata. Pertanto, la frase secondo cui Swissmedic non ha ancora ricevuto una domanda di autorizzazione per una Formularium viene eliminata

10 Allegati

- Assenti