Allegato 7
(Art. 22*a*)

Lista delle modifiche per i medicamenti per uso umano secondo gli articoli 21–24 OM
Stato 28 gennaio 2022

Indice

1	**Lista**	**1**
1.1	A. Modifiche regolamentatrici	2
1.2	B. Modifiche della qualità	8
1.2.1	B.I. Principio attivo	8
1.2.2	B.II. Prodotto finito	21
1.2.3	B.III. CEP/TSE/Monografie	45
1.2.4	B.IV. Dispositivi medici	48
1.3	C. Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza	49
1.3.1	C.I. Medicamenti per uso umano	49
1.4	X. Modifiche concernenti il PMF	54
1.5	Y. Diverse modifiche concernenti i medicamenti complementari e i medicamenti ai sensi dell'articolo 15 cpv. 1 lett. b LATer	55
1.6	Z. Estensioni dell'omologazione	56

1 Lista

I titolari dell'omologazione di medicamenti per uso umano devono notificare per iscritto/sottoporre per approvazione a Swissmedic le seguenti modifiche:

- A. modifiche regolamentatrici di tipo IA, IA_{IN} e IB;
- B. modifiche della qualità di tipo IA, IA_{IN}, IB e II;
- C. modifiche in riferimento alla sicurezza, all'efficacia e alla farmacovigilanza di tipo IA_{IN}, IB e II;
- X. modifiche riguardanti il PMF di tipo IA, IA_{IN}, IB e II;
- Y. diverse modifiche concernenti i medicamenti complementari e i medicamenti ai sensi dell'articolo 15 capoverso 1 lettera b LATer di tipo IB;
- Z. estensioni dell'omologazione.

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.1 A. Modifiche regolamentatrici

A.1 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare dell'omologazione[1]	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1, 2	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
Condizioni			
1° Il titolare dell'omologazione deve essere lo stesso soggetto giuridico.			
2° L'A.1 viene attuata in seguito all'approvazione della modifica del nome/domicilio dell'autorizzazione di esercizio, presentata in contemporanea.			
Documentazione			
1° Non applicabile in Svizzera.			
2° Non applicabile in Svizzera.			
3° I-301.AA.05-A02 Richiesta d'autorizzazione d'esercizio – Formulario di base Medicamenti, I-301.AA.05-A03 Richiesta d'autorizzazione d'esercizio – Allegato Medicamenti (per ogni sede deve essere presentato un modulo) e I-301.AA.05-A04 Richiesta d'autorizzazione d'esercizio – Allegato cambio di nome e di domicilio (come parte della domanda di modifica per l'autorizzazione d'esercizio).			

A.2 b) Modifica della denominazione del medicamento	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		2	**IB**
Documentazione			
1° Non applicabile in Svizzera.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

A.3 Modifica della denominazione del principio attivo o di un eccipiente	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1, 2	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
Condizioni			
1° Il principio attivo/eccipiente resta invariato.			
2° Non applicabile in Svizzera.			
Documentazione			
1° Prova dell'inserimento nell'ATC/DDD Index dell'OMS o copia dell'elenco DCI; se del caso, prova della conformità della modifica alla farmacopea; per i medicamenti fitoterapeutici, dichiarazione di conformità della denominazione alla linea guida dell'EMA relativa alla qualità dei medicamenti (tradizionali) a base di piante e alla linea guida dell'EMA relativa alla dichiarazione di sostanze derivate da piante e preparati a base di piante in medicamenti (tradizionali) a base di piante.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
3° Formulario *Dichiarazione completa HMV4* con le denominazioni modificate.			

A.4 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare di un DMF, di un sito di fabbricazione (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità) del principio attivo o di una materia prima / un	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**

[1] Questa modifica **non** può far parte di una richiesta multipla. Con la richiesta di modifica dell'autorizzazione di esercizio in seguito a una variazione del nome/domicilio del titolare dell'autorizzazione, Swissmedic applica l'A.1 (cfr. Guida complementare *Modifica del nome o del domicilio del titolare dell'*omologazione).

reagente / un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione di un principio attivo, se la documentazione approvata non contiene un certificato di conformità alla Farmacopea europea (CEP), o del produttore di un nuovo eccipiente (se specificato nel fascicolo di omologazione)			
	1	**1, 2, 3**	**IA**
Condizioni			
1° Il sito di fabbricazione e tutte le fasi di fabbricazione restano invariati.			
Documentazione			
1° Un documento ufficiale dal quale si evince il nuovo nome e/o indirizzo.			
2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso se del caso il formulario aggiornato *Informazioni sul produttore HMV4.*			
3° Una lettera di accesso (*letter of access*) aggiornata in caso di modifica del nome del titolare del DMF.			

A.5 Modifica del nome e/o dell'indirizzo di un produttore del prodotto finito (inclusi i siti di rilascio dei lotti e di controllo della qualità)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Tra le attività di responsabilità del produttore rientra anche il rilascio dei lotti.	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Il rilascio dei lotti non rientra tra le attività di responsabilità del produttore.	**1**	**1, 2**	**IA**
Condizioni			
1° Il sito di fabbricazione e tutte le fasi di fabbricazione restano invariati.			
Documentazione			
1° Copia dell'autorizzazione di esercizio modificata (se disponibile) o documento ufficiale contenente il nuovo nome e/o indirizzo.			
2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso il formulario aggiornato *Informazioni sul produttore HMV4* e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

A.6 Modifica del codice ATC	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1, 2**	**IA**
Condizioni			
1° Modifica effettuata dopo l'assegnazione o la variazione del codice ATC da parte dell'OMS.			
Documentazione			
1° Prova dell'inserimento nell'ATC/DDD Index o copia dell'elenco dei codici ATC.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

A.7 Soppressione di siti per la fabbricazione di un principio attivo, un prodotto intermedio o un prodotto finito, per l'imballaggio, per il controllo della qualità, per il rilascio dei lotti o di siti di fornitori/produttori di materie prime, reagenti o	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**

eccipienti (se specificato nel fascicolo di omologazione Modulo 3)			
	1, 2	**1, 2**	**IA**
Condizioni			
1° Viene mantenuto almeno un sito autorizzato, che svolge le stesse funzioni di quello oggetto di soppressione.			
2° La soppressione non è dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.			
Documentazione			
1° Confronto tra i siti finora approvati e quelli richiesti.			
2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso se del caso il formulario aggiornato *Informazioni sul produttore HMV4.*			

A.8 Modifica della data dell'audit inteso a verificare la conformità ai requisiti GMP da parte del produttore del principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		1	**IA**
Documentazione			
1° Conferma scritta da parte del produttore del prodotto finito da cui risulti la verifica della conformità del produttore del principio attivo ai principi e alle linee guida delle buone prassi di fabbricazione.			

A.100 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione senza presentazione di dati scientifici	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Nuovo design (Corporate Identity)	**1, 2**	**1**	**IA_{IN}**
b) Altre modifiche		**1**	**IB**
Condizioni			
1° In caso di design nuovo (Corporate Identity), la prima confezione è stata presentata e accettata come modifica regolatoria A.100 tipo IB.			
2° Il numero ID della richiesta della modifica tipo IB (prima confezione con un nuovo design) è menzionato nella sezione «Descrizione/motivazione della modifica».			
Documentazione			
1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

A.101 Adeguamento di un medicamento in co-marketing al relativo preparato di base (ad es. in caso di una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione o di una modifica della qualità)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Con modifica del codice della confezione.	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3**	**IB**
b) Senza modifica del codice della confezione.	**1, 2, 4, 5**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
Condizioni			
1° In caso di una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione: le parti testuali nuove o modificate relative al preparato di base devono essere recepite senza variazioni.			
2° In caso di una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione: i testi informativi sui medicamenti (informazione professionale e/o destinata ai pazienti) e le relative traduzioni previste per legge devono essere caricati e resi accessibili sulla piattaforma di pubblicazione (eccetto l'autorizzazione all'esportazione).			

3°	La modifica ha comportato una variazione del codice della confezione del preparato di base.
4°	Sulla base dell'obbligo per il titolare dell'omologazione del preparato di base di notificare la modifica da recepire al titolare dell'omologazione del medicamento in co-marketing, quest'ultimo presenta la rispettiva modifica per il preparato di base entro 30 giorni dall'approvazione.
5°	La modifica viene implementata simultaneamente con la modifica del preparato di base.
Documentazione	
1°	In caso di una modifica delle informazioni sul medicamento, deve essere presentata l'ultima versione approvata dell'informazione professionale e/o destinata ai pazienti relative al preparato di base, con le correzioni della denominazione del medicamento, del codice di omologazione oppure l'informazione sul medicamento in co-marketing, con le ultime modifiche approvate relative al preparato di base in modalità revisioni.
2°	Se del caso, formulari pertinenti aggiornati (ad es. formulario *Dichiarazione completa HMV4*, *Informazioni sul produttore HMV4*).
3°	In caso di una modifica della qualità o di una modifica regolatoria, deve essere presentata la copia del documento di approvazione di Swissmedic per il preparato di base. In caso di una modifica del preparato di base soggette a notifica (di tipo IA, IA_{IN} e IB), al posto della copia del documento di approvazione deve essere presentata una copia della conferma di ricezione di Swissmedic o una stampa della relativa registrazione nel portale Swissmedic.

A.102 Confezione con una dimensione nuova e/o modificata	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1, 2, 3, 4, 5	**1, 2**	**IB**
Condizioni			
1°	Non vengono presentati dati scientifici.		
2°	Dichiarazione attestante la conformità e l'adeguatezza della nuova dimensione alla posologia e alla durata del trattamento approvate nell'informazione professionale.		
3°	Se si tratta di una confezione per un campione gratuito, deve riportare in modo visibile e indelebile la dicitura «campione gratuito» in almeno due lingue ufficiali.		
4°	Anche le confezioni dei campioni devono essere prodotte in base alle norme vigenti delle buone prassi di fabbricazione (GMP).		
5°	I campioni di medicamenti non soggetti a prescrizione possono contenere al massimo una dose giornaliera.		
Documentazione			
1°	Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.		
2°	Se necessario, informazioni sull'imballaggio primario utilizzato per i campioni, qualora non corrisponda a quello del preparato omologato [materiale descritto nel capitolo 3.1 della Ph. Eur., autorizzato per alimenti, conforme ai requisiti generali della Ph. Eur. per i contenitori (capitoli 1.3 e 3.2), breve descrizione della composizione, ecc.].		

A.103 Rinuncia a una confezione di una determinata dimensione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1**	**IA**
Condizioni			
1°	Il dosaggio deve restare invariato e la posologia consigliata deve rimanere applicabile.		
Documentazione			
1°	Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.		

Allegato 7
(Art. 22*a*)

A.104 Trasformazione di un'omologazione principale in un'omologazione all'esportazione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		1	**IB**
Documentazione			
1° Informazioni aggiornate dell'informazione sul medicamento (nuovo: informazioni di base).			

A.105 Trasformazione di un'omologazione all'esportazione in un'omologazione principale	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		1	**IB**
Documentazione			
1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

A.106 Trasformazione di un'omologazione per medicamenti in co-marketing in un'omologazione indipendente (preparato di base)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1, 2, 3**	**IB**
Condizioni			
1° Non vengono presentati nuovi dati scientifici.			
Documentazione			
1° Presentazione di una documentazione identica. Se si rinuncia all'omologazione per l'attuale medicamento di base, la relativa documentazione può essere attribuita all'attuale medicamento in co-marketing.			
2° Conferma che la documentazione presentata è identica a quella del preparato di base (comprese le eventuali integrazioni approvate nel frattempo).			
3° Conferma che il titolare dell'omologazione possiede tutti i documenti necessari per la tutela della responsabilità della polizia sanitaria e che si assume tutti gli obblighi associati all'omologazione di un medicamento indipendente.			

A.107 Trasformazione di un'omologazione indipendente (preparato di base) in un'omologazione per medicamenti in co-marketing	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1, 2	**1**	**IB**
Condizioni			
1° Non vengono presentati nuovi dati scientifici.			
2° La domanda A.106 è stata presentata e approvata in anticipo.			
Documentazione			
1° Modulo 1, incl. dichiarazione di consenso, come per una nuova domanda per un medicamento in co-marketing.			

A.108 Modifica antidoto	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1**	**IB**
Condizioni			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1° La modifica riguarda un'indicazione figurante sull'ultimo formulario *Nuova omologazione modifica di antiveleni HMV4* o su un altro documento presentato (ad es. un'informazione estera sul medicamento).
Documentazione
1° Formulario aggiornato *Nuova omologazione modifica di antiveleni HMV4.*

A.109 Attuazione dei requisiti conformemente alla versione riveduta dell'OOMed (stato: 1º gennaio 2019)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
modifica dell'informazione sul medicamento e/o riportata sulla confezione, comprese la dichiarazione completa e le avvertenze di cui all'allegato 3a OOMed.		**1, 2**	**II**
Documentazione			
1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2° Formulario *Dichiarazione completa* HMV4.			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.2 B. Modifiche della qualità

1.2.1 B.I. Principio attivo

B.I.a) Fabbricazione

B.I.a.1 Modifica del produttore di una materia prima / un reagente / un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione di un principio attivo o modifica del produttore (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità) di un principio attivo, la cui documentazione approvata non contiene un certificato di conformità alla Farmacopea europea (CEP)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Il produttore richiesto fa parte dello stesso gruppo farmaceutico del produttore al momento autorizzato	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IA_{IN}**
b) Introduzione di un produttore del principio attivo avente un DMF			**II**
c) Il produttore richiesto utilizza un procedimento di sintesi o condizioni di fabbricazione sostanzialmente diversi e tali da modificare importanti caratteristiche qualitative del principio attivo, come il profilo di impurità qualitativo e/o quantitativo, che necessita di una qualificazione, o proprietà fisico-chimiche aventi un impatto sulla biodisponibilità			**II**
d) Nuovo produttore di materiale, per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale e/o del rischio di TSE			**II**
e) La modifica riguarda un principio attivo biologico o una materia prima / un reagente / un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione di un prodotto finito biologico / immunologico			**II**
f) Modifiche del sito di controllo della qualità del principio attivo: sostituzione o aggiunta di un sito per il controllo / la prova dei lotti	**2, 4**	**1, 5**	**IA**
g) Introduzione di un nuovo produttore del principio attivo, che non ha un DMF e richiede significativi adeguamenti della sezione sul principio attivo nella documentazione			**II**
h) Aggiunta di un sito alternativo per la sterilizzazione del principio attivo mediante un metodo della Farmacopea europea		**1, 2, 4, 5, 8**	**IB**
i) Introduzione di un nuovo impianto di micronizzazione	**2, 5**	**1, 4, 5, 6**	**IA**
j) Modifiche del sito di controllo della qualità per un principio attivo biologico: sostituzione o aggiunta di un sito per il controllo / la prova dei lotti, anche attraverso metodi biologici / immunologici / immunochimici			**II**

k) Nuovo sito di stoccaggio per banca di cellule madri e/o banche di cellule da riproduzione		**1, 5**	**IB**
Condizioni			
1° Per le materie prime e i reagenti, le specifiche (compresi i controlli in corso di fabbricazione e i metodi di analisi di tutti i materiali) sono identiche a quelle già approvate. Per i prodotti intermedi e le sostanze attive, le specifiche (compresi i controlli in corso di fabbricazione e i metodi di analisi di tutti i materiali), il processo di fabbricazione (inclusa la dimensione dei lotti) e il procedimento di sintesi dettagliato sono identici a quelli già approvati.			
2° Il principio attivo non è una sostanza biologica/immunologica o sterile.			
3° Se nel processo di fabbricazione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale, il produttore non ricorre a un nuovo fornitore per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale o della conformità all'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario».			
4° Il trasferimento di metodo dal vecchio al nuovo sito è stato completato con successo.			
5° La specifica del principio attivo relativa alla dimensione delle particelle e il corrispondente metodo di analisi restano invariati.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso se del caso il formulario aggiornato *Informazioni sul produttore HMV4.*			
2° Una dichiarazione del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF, secondo la quale il procedimento di sintesi (o nel caso di medicamenti fitoterapeutici, ove opportuno, il metodo di fabbricazione e la lavorazione della droga vegetale), le procedure di controllo della qualità e le specifiche del principio attivo e della materia prima / del reagente / del prodotto intermedio utilizzato nel processo di fabbricazione del principio attivo sono identici a quelli già approvati.			
3° Un certificato TSE di conformità alla Farmacopea europea per qualunque materiale di nuova provenienza o, eventualmente, prove che la fonte specifica del materiale a rischio di TSE è conforme all'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario» e il formulario aggiornato *Sostanze di origine animale e umana HMV4*.			
4° I dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno due lotti (come minimo su scala pilota) del principio attivo dei produttori / siti finora approvati e di quelli richiesti.			
5° Confronto tra i produttori finora approvati e quelli richiesti.			
6° Se del caso, formulario *Dichiarazione del responsabile tecnico per produttori stranieri HMV4* compilato e firmato.			
7° Se del caso, un impegno del produttore del principio attivo di informare il titolare dell'omologazione su qualunque modifica del processo di fabbricazione, delle specifiche e dei metodi di prova del principio attivo.			
8° Prove della verifica della conformità del sito ai requisiti GMP, se del caso (solo se è coinvolto il produttore del principio attivo).			

B.I.a.2 Modifiche del processo di fabbricazione del principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche minori nel processo di fabbricazione del principio attivo	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 2, 3**	**IA**
b) Modifica sostanziale del processo di fabbricazione del principio attivo, che può avere un impatto significativo sulla qualità,			**II**

sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito			
c) La modifica riguarda una sostanza biologica/immunologica o l'utilizzo di un'altra sostanza derivata chimicamente per la fabbricazione di una sostanza biologica/immunologica, che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto finito e che non è collegata a un protocollo			**II**
d) La modifica riguarda un medicamento fitoterapeutico e viene alterato uno dei seguenti elementi: procedimento di fabbricazione o produzione			**II**
e) Modifica minore della parte riservata (restricted part) del DMF		**1, 2, 3, 4**	**IB**
Condizioni			
1° Non vi sono alterazioni negative del profilo di impurità qualitativo e quantitativo o delle proprietà fisico-chimiche.			
2° Il procedimento di sintesi resta invariato, ossia i prodotti intermedi rimangono gli stessi e non vengono impiegati nuovi reagenti, catalizzatori o solventi. Nel caso di medicamenti fitoterapeutici, la produzione della sostanza vegetale e il processo di fabbricazione del principio attivo restano invariati.			
3° Le specifiche del principio attivo o dei prodotti intermedi rimangono immutate.			
4° La modifica è interamente descritta nella parte del richiedente (applicant's part) del DMF, se del caso.			
5° Il principio attivo non è una sostanza biologica/immunologica.			
6° La modifica non riguarda il processo di fabbricazione o la produzione di un medicamento fitoterapeutico.			
7° La modifica non riguarda la parte riservata del DMF.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione e, se del caso, il DMF approvato, incluso un confronto tra il processo di fabbricazione finora approvato e quello richiesto.			
2° I dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno due lotti (come minimo su scala pilota) fabbricati secondo il processo finora approvato e quello richiesto.			
3° Copia delle specifiche approvate del principio attivo.			
4° Una dichiarazione del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF, secondo la quale non vi sono modifiche nel profilo di impurità qualitativo e quantitativo o delle proprietà fisico-chimiche, il procedimento di sintesi resta invariato e le specifiche del principio attivo o delle sostanze intermedie vengono mantenute immutate.			
Nota in riferimento a B.I.a.2.b: per i principi attivi chimici si fa riferimento a modifiche sostanziali nel procedimento di sintesi o nelle condizioni di fabbricazione, tali da alterare importanti caratteristiche qualitative del principio attivo, come il profilo di impurità qualitativo e/o quantitativo, che richiede una qualificazione, o proprietà fisico-chimiche aventi un impatto sulla biodisponibilità.			

B.I.a.3 Modifica della dimensione del lotto (compresa la categoria di dimensione del lotto) del principio attivo o di un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione del principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**

a) Dimensione del lotto sino a 10 volte superiore a quella finora approvata	**1, 2, 3, 4, 6, 7, 8**	**1, 2, 5**	**IA**
b) Dimensione del lotto sino a 10 volte inferiore	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
c) La modifica richiede una valutazione della comparabilità di un principio attivo biologico/immunologico			**II**
d) Dimensione del lotto oltre 10 volte superiore a quella finora approvata		**1, 2, 3, 4**	**IB**
e) La dimensione del lotto per un principio attivo biologico / immunologico viene aumentata o diminuita senza modificare il processo di fabbricazione (ad es. raddoppiamento delle linee di produzione)		**1, 2, 3, 4**	**IB**
Condizioni			
1° Le modifiche delle fasi procedurali sono dovute unicamente all'aumento/diminuzione della dimensione del lotto, ad es. un impianto dello stesso tipo ma di dimensioni diverse.			
2° Per la dimensione del lotto richiesta devono essere disponibili i risultati delle prove relative ad almeno due lotti conformi alle specifiche.			
3° Non si tratta di un medicamento biologico / immunologico.			
4° La modifica non compromette la riproducibilità del processo.			
5° La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione né a problemi di conservabilità.			
6° Le specifiche del principio attivo / dei prodotti intermedi rimangono immutate.			
7° Il principio attivo non è sterile.			
8° La dimensione del lotto non è più di dieci volte superiore o inferiore a quella prevista al momento del rilascio dell'omologazione o a seguito di una modifica successiva non approvata come variazione di tipo IA.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° I numeri dei lotti sottoposti a verifica con la dimensione del lotto richiesta.			
3° I dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno un lotto di produzione del principio attivo o della sostanza intermedia, fabbricato nella dimensione finora approvata e in quella richiesta. I risultati dei due prossimi lotti di produzione completi devono essere presentati su richiesta e dichiarati dal titolare dell'omologazione se non conformi alla specifica (insieme a una proposta di misure correttive).			
4° Copia delle specifiche approvate del principio attivo o del prodotto intermedio.			
5° Una dichiarazione del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF, secondo la quale le alterazioni delle fasi procedurali sono dovute unicamente all'aumento/diminuzione della dimensione del lotto (ad es. un impianto dello stesso tipo ma di dimensioni diverse), la modifica non compromette la riproducibilità del processo e non è il risultato di eventi imprevisti nel corso della fabbricazione né di problemi di conservabilità e le specifiche del principio attivo / del prodotto intermedio rimangono immutate.			

B.I.a.4 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Restrizione dei limiti applicati nel corso della fabbricazione	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**

b) Aggiunta di un nuovo controllo in corso di fabbricazione con relativi limiti	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
c) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione non significativo	**1, 2, 7**	**1, 2, 5**	**IA**
d) Estensione dei limiti approvati, applicati in corso di fabbricazione, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo			**II**
e) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo			**II**
f) Aggiunta o sostituzione di un controllo in corso di fabbricazione per motivi di sicurezza o di qualità		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Condizioni	
1°	La modifica non è da ricondurre all'obbligo di rivedere i limiti delle specifiche sulla base di precedenti valutazioni (ad es. nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).
2°	La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione, ad es. una nuova impurità non qualificata o un'alterazione dei limiti di impurità totali.
3°	Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei limiti al momento approvati.
4°	Il metodo di prova rimane invariato o subisce solo modifiche marginali.
5°	Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.
6°	Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico per un principio attivo biologico (esclusi i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
7°	Il parametro di specifica non riguarda un parametro critico, come dosaggio, impurità (a meno che un particolare solvente non sia specificamente escluso dalla fabbricazione del principio attivo), caratteristiche fisiche critiche (quali dimensione delle particelle, densità reale o apparente), verifica dell'identità, contenuto di acqua, o una richiesta di modifica della frequenza delle prove.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	Confronto tra i controlli in corso di fabbricazione finora approvati e quelli richiesti.
3°	Indicazioni su nuovi metodi di analisi non menzionati nella farmacopea e, ove opportuno, dati di convalida.
4°	Dati di analisi di due lotti di produzione del principio attivo per tutti i parametri di specifica (tre lotti di produzione per i medicamenti biologici, salvo diversa giustificazione).
5°	Giustificazione/valutazione dei rischi da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF, da cui risulti che i controlli in corso di fabbricazione non sono significativi o sono obsoleti.
6°	Giustificazione dei nuovi controlli in corso di fabbricazione e dei limiti da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF.

B.I.a.5 Modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza umana	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**

a) Sostituzione del ceppo/dei ceppi in un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza umana			**II**

B.I.b) Controllo del principio attivo

B.I.b.1 Modifica dei parametri e/o dei limiti di specifica di un principio attivo o di una materia prima / un prodotto intermedio / un reagente utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Restrizione dei limiti delle specifiche per i medicamenti soggetti al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Restrizione dei limiti delle specifiche	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
d) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad es. un parametro obsoleto)	**1, 2, 8**	**1, 2, 6**	**IA**
e) Soppressione di un parametro di specifica, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo e/o del prodotto finito			**II**
f) Modifica al di fuori dell'ambito approvato di limiti delle specifiche per il principio attivo			**II**
g) Estensione dei limiti delle specifiche approvati per le materie prime / sostanze intermedie, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo e/o del prodotto finito			**II**
h) Aggiunta o sostituzione (a esclusione delle sostanze biologiche o immunologiche) di un parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente per motivi di sicurezza o di qualità		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
i) In mancanza di monografie concernenti un principio attivo nella Farmacopea europea o nella Farmacopea svizzera, sostituzione di una specifica interna all'azienda con una specifica di una farmacopea non ufficiale o di un Paese terzo		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Condizioni	
1°	La modifica non è da ricondurre all'obbligo di rivedere i limiti delle specifiche sulla base di precedenti valutazioni (ad es. nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).
2°	La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione, ad es. una nuova impurità non qualificata o un'alterazione dei limiti di impurità totali.
3°	Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei limiti al momento approvati.
4°	Il metodo di prova rimane invariato o subisce solo modifiche marginali.
5°	Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.

6°	Il metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico per un principio attivo biologico (esclusi i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
7°	La modifica non riguarda un'impurità genotossica per alcun materiale. Se la modifica riguarda il principio attivo finale, le specifiche di nuove impurità devono essere conformi alla Farmacopea europea o alla Farmacopea svizzera (eccetto per i solventi residui che devono rispettare i limiti ICH).
8°	Il parametro di specifica non riguarda un parametro critico, come dosaggio, impurità (a meno che un particolare solvente non sia specificamente escluso dalla fabbricazione del principio attivo), caratteristiche fisiche critiche (quali dimensione delle particelle, densità reale o apparente), verifica dell'identità, contenuto di acqua, o una richiesta di modifica della frequenza delle prove.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.
3°	Indicazioni sul nuovo metodo di analisi e, se del caso, dati di convalida.
4°	Dati di analisi di due lotti di produzione della sostanza interessata per tutti i parametri di specifica (tre lotti di produzione per i medicamenti biologici, salvo diversa giustificazione).
5°	Ove opportuno, dati comparativi sui profili di dissoluzione del prodotto finito per almeno un lotto pilota contenente il principio attivo che soddisfa le specifiche finora approvate e quelle richieste. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.
6°	Giustificazione/valutazione dei rischi da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF, da cui risulti che i parametri non sono significativi o sono obsoleti.
7°	Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei limiti da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF.

B.I.b.2 Modifica del metodo di prova di un principio attivo o di una materia prima / un prodotto intermedio / un reagente utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche minori di un metodo di prova approvato	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Soppressione di un metodo di prova per il principio attivo o per una materia prima / un reagente / un prodotto intermedio, quando è già autorizzato un metodo di prova alternativo	**7**	**1**	**IA**
c) Altre modifiche di un metodo di prova (compresa una sostituzione o un'aggiunta) per un reagente, non aventi effetti significativi sulla qualità globale del principio attivo	**1, 2, 3, 5, 6**	**1, 2**	**IA**
d) Modifica sostanziale o sostituzione di un metodo di prova biologico / immunologico / immunochimico o di un metodo che prevede l'utilizzo di un reagente biologico per un principio attivo biologico			**II**
e) Altre modifiche di un metodo di prova (compresa una sostituzione o un'aggiunta) del principio attivo o di una materia prima / sostanza intermedia		**1, 2**	**IB**

Allegato 7
(Art. 22*a*)

Condizioni
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili, e i risultati mostrano che il metodo di prova aggiornato è almeno equivalente a quello finora approvato.
2° I limiti di impurità totali non sono stati modificati e non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.
3° Il metodo di analisi resta sostanzialmente invariato (ad es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
4° Il metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico per un principio attivo biologico (esclusi i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
5° Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.
6° Il principio attivo non è una sostanza biologica/immunologica.
7° Un metodo di prova alternativo è già autorizzato per il parametro di specifica e non è stato aggiunto mediante una notifica di tipo IA/IA_{IN}.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida e, se del caso, specifiche riviste per le impurità.
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che il metodo di prova finora approvato e quello richiesto sono equivalenti. Tale requisito non si applica in caso di aggiunta di un nuovo metodo di prova.

B.I.c) Sistema di chiusura del contenitore

B.I.c.1 Modifiche dell'imballaggio primario del principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Composizione qualitativa e/o quantitativa	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
b) Composizione qualitativa e/o quantitativa per i principi attivi biologici / immunologici sterili e non congelati			**II**
c) Principi attivi liquidi (non sterili)		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**
Condizioni			
1° Per quanto riguarda le proprietà rilevanti, il materiale di imballaggio richiesto deve essere almeno equivalente a quello approvato.			
2° Gli studi di stabilità pertinenti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH, i parametri di stabilità rilevanti sono stati valutati in almeno due lotti pilota o di produzione e, al momento dell'applicazione, il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi. Tuttavia, se l'imballaggio richiesto è più resistente di quello finora approvato, non è necessario aver già presentato i dati sulla stabilità su un periodo di tre mesi. Gli studi devono essere portati a termine e i dati devono essere presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione / di ripetizione della prova (retest).			
3° Sono esclusi i principi attivi sterili, liquidi e biologici / immunologici.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Dati appropriati sul nuovo imballaggio (ad es. dati comparativi sulla permeabilità all'O_2, alla CO_2 e all'umidità), compresa una conferma che il materiale soddisfa i requisiti pertinenti della			

	farmacopea o dell'«Ordinanza del DFI sui materiali e gli oggetti destinati a entrare in contatto con le derrate alimentari» (Ordinanza sui materiali e gli oggetti; RS 817.023.21).
3°	Se del caso, occorre dimostrare che non vi è interazione tra il contenuto e il materiale di imballaggio (ad es. migrazione dei componenti del materiale richiesto nel contenuto o perdita dei componenti del prodotto nell'imballaggio) e confermare che il materiale soddisfa i requisiti pertinenti della farmacopea o dell'«Ordinanza del DFI sui materiali e gli oggetti destinati a entrare in contatto con le derrate alimentari» (Ordinanza sui materiali e gli oggetti; RS 817.023.21).
4°	Una dichiarazione da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF, da cui risulti che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che dai risultati non emergeva alcun problema. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
5°	Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno due lotti pilota o di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo approvato di ripetizione della prova (retest).
6°	Se del caso, un confronto delle specifiche dell'imballaggio primario finora approvato e di quello richiesto.

B.I.c.2 Modifica dei parametri e/o dei limiti di specifica dell'imballaggio primario del principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Restrizione dei limiti delle specifiche	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
c) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad es. un parametro obsoleto)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
d) Aggiunta o sostituzione di un parametro di specifica per motivi di sicurezza o di qualità		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Condizioni	
1°	La modifica non è da ricondurre all'obbligo di rivedere i limiti delle specifiche sulla base di precedenti valutazioni (ad es. nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II), a meno che non sia stata precedentemente valutata e adottata nel quadro di una misura successiva.
2°	La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione del materiale di imballaggio o nel corso dello stoccaggio del principio attivo.
3°	Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei limiti al momento approvati.
4°	Il metodo di prova rimane invariato o subisce solo modifiche marginali.
5°	Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.

3°	Indicazioni sul nuovo metodo di analisi e, se del caso, dati di convalida.
4°	Dati di analisi su due lotti di imballaggio primario per tutti i parametri di specifica.
5°	Giustificazione/valutazione dei rischi da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF, da cui risulti che i parametri non sono significativi o sono obsoleti.
6°	Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei limiti da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF.

B.I.c.3 Modifica del metodo di prova per l'imballaggio primario del principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche minori di un metodo di prova approvato	**1, 2, 3**	**1, 2**	**IA**
b) Altre modifiche di un metodo di prova (comprese sostituzioni o aggiunte)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Soppressione di un metodo di prova se è già autorizzato un metodo di prova alternativo	**5**	**1**	**IA**
Condizioni			
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili, e i risultati mostrano che il metodo di prova aggiornato è almeno equivalente a quello finora approvato.			
2° Il metodo di analisi resta sostanzialmente invariato (ad es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
3° Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.			
4° Il principio attivo / il prodotto finito non è una sostanza biologica / immunologica.			
5° Un metodo di prova alternativo è già autorizzato per il parametro di specifica e non è stato aggiunto mediante una notifica di tipo IA/IA_{IN}.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa una descrizione del metodo di analisi e una sintesi dei dati di convalida.			
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che il metodo di prova finora approvato e quello richiesto sono equivalenti. Tale requisito non si applica in caso di aggiunta di un nuovo metodo di prova.			

B.I.d) Stabilità

B.I.d.1 Modifica del periodo di ripetizione della prova (retest) / di conservazione o delle condizioni di stoccaggio del principio attivo se la documentazione approvata non contiene un certificato di conformità alla Farmacopea europea (CEP) con periodo di ripetizione della prova (retest)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Periodo di ripetizione della prova (retest) / di conservazione			
1° Riduzione	**1**	**1, 2, 3**	**IA**
2° Estensione del periodo di ripetizione della prova (retest) sulla base di un'estrapolazione dei dati di stabilità non conformi alle linee guida ICH (non applicabile per i principi attivi biologici / immunologici)			**II**

3° Estensione del periodo di conservazione di un principio attivo biologico / immunologico non conforme a un protocollo di stabilità approvato			**II**
4° Estensione o introduzione di un periodo di ripetizione della prova (retest) / di conservazione sulla base di dati in tempo reale		**1, 2, 3**	**IB**
b) Condizioni di stoccaggio			
1° Adozione di condizioni di stoccaggio del principio attivo più restrittive	**1**	**1, 2, 3**	**IA**
2° Modifica delle condizioni di stoccaggio dei principi attivi biologici / immunologici se gli studi di stabilità non sono stati effettuati conformemente a un protocollo di stabilità al momento approvato			**II**
3° Modifica delle condizioni di stoccaggio del principio attivo		**1, 2, 3**	**IB**
c) Modifica di un protocollo di stabilità approvato	**1, 2**	**1, 4**	**IA**
Condizioni			
1° La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione né a problemi di conservabilità.			
2° Le modifiche non riguardano un ampliamento dei criteri di accettazione dei parametri analizzati, né una soppressione di parametri di stabilità o una riduzione della frequenza di una prova.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione. Le informazioni devono contenere i risultati degli opportuni studi di stabilità in tempo reale, realizzati conformemente alle direttive applicabili in materia di stabilità su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione (tre lotti per i medicamenti biologici) del principio attivo nel materiale di imballaggio autorizzato e nel periodo di ripetizione della prova (retest) richiesto o nelle condizioni di stoccaggio richieste.			
2° Conferma che gli studi di stabilità sono stati effettuati conformemente al protocollo al momento approvato. Gli studi devono mostrare che le specifiche pertinenti concordate sono ancora rispettate.			
3° Copia delle specifiche approvate del principio attivo.			
4° Giustificazione delle modifiche proposte.			

B.I.e) Spazio di sviluppo (design space) e protocolli di gestione delle modifiche dopo l'approvazione

B.I.e.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il principio attivo, concernente:	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Una fase di fabbricazione del principio attivo, compresi i controlli in corso di fabbricazione e/o i metodi di prova da essa risultanti		**1, 2, 3**	**II**
b) Metodi di prova per le materie prime / i reagenti / le sostanze intermedie e/o il principio attivo		**1, 2, 3**	**II**
Documentazione			
1° Lo spazio di sviluppo è stato realizzato secondo le direttive scientifiche internazionali pertinenti. Dai risultati degli studi sullo sviluppo di prodotti, processi e metodi analitici (ad es. deve essere studiata l'interazione dei diversi parametri caratterizzanti lo spazio di sviluppo, compresi la valutazione dei rischi e, se del caso, gli studi a più variabili) emerge che si è giunti a una			

	comprensione meccanicistica sistematica delle proprietà dei materiali e dei parametri procedurali per gli attributi qualitativi critici del principio attivo.
2°	Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabella, comprese le variabili (proprietà dei materiali e parametri procedurali, se del caso) e i relativi ambiti richiesti.
3°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

B.I.e.2 Introduzione di un protocollo di gestione delle modifiche per il principio attivo dopo l'approvazione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		1, 2, 3	**II**
Documentazione			
1° Descrizione dettagliata della modifica proposta.			
2° Protocollo di gestione delle modifiche per il principio attivo.			
3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

B.I.e.3 Soppressione di un protocollo approvato di gestione delle modifiche per il principio attivo	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**
Condizioni			
1° La soppressione del protocollo approvato di gestione delle modifiche per il principio attivo non è la conseguenza di eventi imprevisti né di risultati non conformi alle specifiche durante l'applicazione delle modifiche descritte nel protocollo e non ha alcun effetto sulle informazioni già approvate nella documentazione.			
Documentazione			
1° Giustificazione della soppressione richiesta.			
2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

B.I.e.4 Modifiche di un protocollo approvato di gestione delle modifiche	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche maggiori di un protocollo approvato di gestione delle modifiche			**II**
b) Modifiche minori di un protocollo approvato di gestione delle modifiche, che non compromettono la strategia in esso descritta		**1**	**IB**
Documentazione			
1° Dichiarazione attestante che qualunque modifica deve avvenire nell'ambito degli attuali limiti approvati; altra dichiarazione secondo la quale non è necessaria una valutazione della comparabilità per i medicamenti biologici / immunologici.			

B.I.e.5 Attuazione delle modifiche previste in un protocollo approvato di gestione delle modifiche	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) L'attuazione della modifica non richiede dati complementari	**1**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
b) L'attuazione della modifica richiede dati complementari		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Attuazione della modifica per un medicamento biologico / immunologico		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Allegato 7
(Art. 22*a*)

Condizioni
1° La modifica richiesta è stata eseguita in piena conformità con il protocollo approvato di gestione delle modifiche.
Documentazione
1° Riferimento al protocollo di gestione delle modifiche approvato.
2° Dichiarazione attestante che la modifica è conforme al protocollo di gestione delle modifiche approvato e che i risultati dello studio rispondono ai criteri di accettazione indicati nel protocollo; altra dichiarazione secondo la quale non è necessaria una valutazione della comparabilità per i medicamenti biologici / immunologici.
3° Risultati degli studi realizzati in conformità con il protocollo di gestione delle modifiche approvato.
4° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
5° Copia delle specifiche approvate del principio attivo.

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.2.2 B.II. Prodotto finito

B.II.a) Descrizione e composizione

B.II.a.1 Modifica o aggiunta di impressioni, rilievi o altre marcature, compresa la sostituzione o l'aggiunta di inchiostri usati per marcare il medicamento	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche di impressioni, rilievi o altre marcature	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Modifiche di incisioni destinate a una divisione in dosi uguali		**1, 2, 3**	**IB**
Condizioni			
1° Le specifiche relative al rilascio e alla durata di conservazione del prodotto finito rimangono invariate (a eccezione del parametro dell'aspetto).			
2° Tutti gli inchiostri devono essere conformi alle prescrizioni pertinenti della legislazione sugli agenti terapeutici.			
3° Le scanalature / incisioni non sono destinate a una divisione in dosi uguali.			
4° Le marcature del medicamento utilizzate per differenziare i dosaggi non devono essere completamente eliminate.			
5° Se la modifica (ad es. impressione/rilievo) riguarda anche un medicamento in co-marketing, essa deve essere compatibile con lo stesso (cfr. Guida complementare *Omologazione di medicamenti in co-marketing HMV4*).			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso uno schema dettagliato o una descrizione scritta dell'aspetto attuale e del nuovo aspetto, nonché eventualmente testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2° Non applicabile in Svizzera.			
3° Risultati delle prove pertinenti, conformemente alla Farmacopea europea, da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.			

B.II.a.2 Modifica della forma o delle dimensioni della forma farmaceutica	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Compresse a rilascio immediato, capsule, supposte e pessari	**1, 2, 3, 4**	**1, 4**	**IA_{IN}**
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a rilascio modificato o prolungato, e compresse incise destinate a essere divise in dosi uguali		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**
c) Aggiunta di un nuovo kit per preparazione radiofarmaceutica con un diverso volume di riempimento			**II**
Condizioni			
1° Se del caso, il profilo di dissoluzione del prodotto finito oggetto di modifica è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito. Per i medicamenti fitoterapeutici, per i quali non è possibile verificare la dissoluzione, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto finito è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito.			
2° Le specifiche relative al rilascio e alla durata di conservazione del prodotto finito rimangono invariate (a eccezione del parametro della dimensione).			
3° La composizione qualitativa o quantitativa e la massa media rimangono immutate.			
4° La modifica non riguarda le compresse incise destinate a essere divise in dosi uguali.			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso uno schema dettagliato della situazione attuale e di quella richiesta, nonché eventualmente testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
2° Dati comparativi sui profili di dissoluzione per almeno un lotto pilota con le dimensioni attuali e richieste [nessuna differenza significativa riguardante la comparabilità; cfr. le direttive pertinenti sulla biodisponibilità]. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.
3° Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alle direttive pertinenti sulla biodisponibilità.
4° Non applicabile in Svizzera.
5° Risultati delle prove pertinenti, conformemente alla Farmacopea europea, da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.
Nota in riferimento a B.II.a.2.c: si ricorda ai richiedenti che per le modifiche del dosaggio del medicamento è necessario presentare una domanda di estensione dell'omologazione.

B.II.a.3 Modifica della composizione (eccipienti) del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche nei componenti di sostanze aromatizzanti e coloranti			
1° Aggiunta, soppressione o sostituzione	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11**	**1, 2, 4, 5, 6**	**IA_{IN}**
2° Aumento o riduzione	**1, 2, 3, 4, 11**	**1, 2, 4**	**IA**
3° Non applicabile per medicamenti per uso umano			
b) Altri eccipienti			
1° Adattamenti marginali del tenore di eccipienti nella composizione quantitativa del prodotto finito	**1, 2, 4, 8, 9, 10**	**1, 2, 7**	**IA**
2° Modifiche qualitative o quantitative di uno o più eccipienti, tali da avere un impatto significativo sulla sicurezza, sulla qualità o sull'efficacia del prodotto finito			**II**
3° Modifiche concernenti un prodotto finito biologico / immunologico			**II**
4° Qualunque nuovo eccipiente che prevede l'utilizzo di materiali di origine umana o animale, per i quali è richiesta una valutazione dei dati sulla sicurezza virale o dei rischi di TSE			**II**
5° Modifica basata su uno studio sulla bioequivalenza			**II**
6° Sostituzione di un solo eccipiente con un eccipiente comparabile avente le stesse caratteristiche funzionali e quantità simile		**1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10**	**IB**
Condizioni			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1°	Non vi sono modifiche delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (ad es. tempo di disgregazione, profilo di dissoluzione).
2°	Qualsiasi adattamento marginale della formulazione per mantenere il peso totale deve avvenire tramite un eccipiente che al momento rappresenta una frazione importante della formulazione del prodotto finito.
3°	Le specifiche del prodotto finito sono state modificate solo per quanto riguarda l'aspetto / l'odore / il sapore ed eventualmente la soppressione di una prova di identificazione.
4°	Gli studi di stabilità sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti), i parametri di stabilità rilevanti sono stati valutati in almeno due lotti pilota o di produzione, il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi (al momento dell'applicazione per il tipo IA o della notifica per il tipo IB) e il profilo di stabilità è simile alla situazione al momento registrata. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione. Inoltre, ove necessario, devono essere effettuate prove di fotostabilità.
5°	Tutti i nuovi componenti proposti devono essere conformi alle direttive applicabili della legislazione sulle derrate alimentari [ad es. «Ordinanza del DFI sugli additivi ammessi nelle derrate alimentari» (Ordinanza sugli additivi; OAdd; RS 817.022.31), «Ordinanza del DFI sugli aromi e gli ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti nelle e sulle derrate alimentari» (Ordinanza sugli aromi; RS 817.022.41)].
6°	I nuovi componenti non devono contenere sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione dei dati sulla sicurezza virale o della conformità all'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario».
7°	La modifica non incide sulla differenziazione tra i dosaggi e non ha un impatto negativo sull'accettabilità del gusto per le formulazioni pediatriche.
8°	Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto finito, stabilito sulla base di almeno due lotti pilota, è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito [non vi sono differenze significative in termini di comparabilità; cfr. le direttive applicabili sulla biodisponibilità). Per i medicamenti fitoterapeutici, per i quali non è possibile verificare la dissoluzione, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto finito è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito.
9°	La modifica non è la conseguenza di problemi di conservabilità e/o non comporta potenziali rischi per la sicurezza in riferimento alla differenziazione tra dosaggi.
10°	Non si tratta di un medicamento biologico / immunologico.
11°	Non applicabile per medicamenti per uso umano.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione compresi, se del caso, un metodo di identificazione di nuovi coloranti, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione e il formulario *Dichiarazione completa HMV4*.
2°	Una dichiarazione da cui risulti che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che dai risultati non emergeva alcun problema. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
3°	Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno due lotti pilota o di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno

	comunicati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
4°	Non applicabile in Svizzera.
5°	Un certificato TSE di conformità alla Farmacopea europea per qualunque nuova sostanza di origine animale esposta a rischio TSE oppure, ove applicabile, prove per tutte le sostanze rientranti nel campo di applicazione dell'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario» (comprese le sostanze utilizzate nella fabbricazione del principio attivo/eccipiente). Le seguenti informazioni devono essere indicate per ciascuna sostanza: nome del produttore, specie e tessuti da cui è ottenuta la sostanza, paese di origine degli animali donatori e utilizzo della sostanza. Inoltre è richiesto il formulario aggiornato *Sostanze di origine animale e umana HMV4.*
6°	Se del caso, dati da cui risulta che il nuovo eccipiente non interferisce con i metodi di prova delle specifiche del prodotto finito.
7°	La modifica / la scelta degli eccipienti ecc. deve essere giustificata mediante dati adeguati sullo sviluppo farmaceutico (compresi, se del caso, aspetti inerenti alla stabilità e alla preservazione antimicrobica).
8°	Per le forme farmaceutiche solide, dati comparativi sui profili di dissoluzione per almeno due lotti pilota del prodotto finito nella composizione nuova e vecchia. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.
9°	Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alle attuali direttive in materia.
10°	Non applicabile per medicamenti per uso umano.

B.II.a.4 Modifica del peso dello strato di copertura delle forme farmaceutiche orali o del peso dell'involucro delle capsule	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Forma farmaceutica solida per uso orale	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a rilascio modificato o prolungato, per le quali lo strato di copertura è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio			**II**

Condizioni	
1°	Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto finito, stabilito sulla base di almeno due lotti pilota, è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito. Per i medicamenti fitoterapeutici, per i quali non è possibile verificare la dissoluzione, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto finito è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito.
2°	Lo strato di copertura non è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio.
3°	Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate unicamente per quanto riguarda il peso e le dimensioni, ove applicabile.
4°	Gli studi di stabilità sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH su almeno due lotti pilota o di produzione e il richiedente dispone, al momento dell'applicazione, di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi nonché di una conferma che gli studi saranno portati a termine. I dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
Documentazione	

1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	Una dichiarazione da cui risulti che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che dai risultati non emergeva alcun problema. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato. Inoltre, ove necessario, devono essere effettuate prove di fotostabilità.

B.II.a.5 Modifica della concentrazione di un medicamento monodose per uso parenterale, somministrato interamente, quando la quantità di sostanza attiva per dose unitaria (vale a dire il dosaggio) resta invariata	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
			II

B.II.a.6 Soppressione del contenitore con solvente / diluente dalla confezione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		1, 2	**IB**
Documentazione			
1° Giustificazione della soppressione, compresa una spiegazione sui metodi alternativi per ottenere il solvente / diluente secondo quanto richiesto per un utilizzo sicuro ed efficace del medicamento.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

B.II.b) Fabbricazione

B.II.b.1 Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o la totalità del processo di fabbricazione del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Sito di imballaggio secondario	**1, 2**	**1, 3, 8**	**IA_{IN}**
b) Sito di imballaggio primario	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 8, 9**	**IA_{IN}**
c) Sito in cui hanno luogo una o più fasi di fabbricazione, a eccezione del rilascio dei lotti e del controllo dei lotti (controllo della qualità) e dell'imballaggio secondario, per medicamenti biologici / immunologici o forme farmaceutiche con processi di fabbricazione complessi			**II**
d) Sito in cui è richiesta un'ispezione iniziale o specifica per un prodotto			**II**
e) Sito in cui hanno luogo una o più fasi di fabbricazione, a eccezione del rilascio dei lotti e del controllo dei lotti (controllo della qualità) e dell'imballaggio primario e secondario, per medicamenti non sterili		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9**	**IB**
f) Sito in cui hanno luogo una o più fasi di fabbricazione, a eccezione del rilascio dei lotti e del controllo dei lotti (controllo della qualità) e dell'imballaggio secondario, per		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IB**

medicamenti sterili (compresi quelli fabbricati secondo un metodo asettico), esclusi i medicamenti biologici / immunologici			
Condizioni			
1° Il sito è conforme alle GMP.			
2° Il sito dispone dell'autorizzazione necessaria (per la fabbricazione della forma farmaceutica o del medicamento in questione).			
3° Il prodotto in questione non è sterile.			
4° Ove necessario, ad es. per le sospensioni e le emulsioni, esiste un protocollo di convalida o la convalida della produzione sul nuovo sito è stata effettuata con successo secondo il protocollo in vigore con almeno tre lotti di produzione.			
5° Non si tratta di un medicamento biologico / immunologico.			
Documentazione			
1° Prove della verifica della conformità del produttore ai requisiti GMP.			
2° Ove opportuno, devono essere indicati i numeri, la dimensione e la data di fabbricazione dei lotti (≥3) utilizzati nello studio di convalida e devono essere presentati i dati o il protocollo di convalida (schema).			
3° Confronto tra i siti finora approvati e quelli richiesti.			
4° Se del caso, copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione.			
5° Dati di analisi di un lotto di produzione e due lotti pilota, fabbricati secondo il processo di fabbricazione commerciale (o due lotti di produzione), e dati comparativi sugli ultimi tre lotti del sito finora utilizzato. I dati per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili o presentati su richiesta (insieme a una proposta di misure correttive) se i risultati non rispettano le specifiche.			
6° Per le formulazioni semisolide e liquide, nelle quali il principio attivo è presente sotto forma non disciolta, dati di convalida appropriati, compresa un'immagine microscopica della distribuzione dimensionale e della morfologia delle particelle o un'altra procedura adeguata di diagnostica per immagini.			
7° Se del caso, formulario *Dichiarazione del responsabile tecnico per produttori stranieri HMV4* compilato e firmato.			
8° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso il formulario aggiornato *Informazioni sul produttore HMV4.*			
9° Se il sito di fabbricazione e quello di imballaggio primario sono diversi, le condizioni di trasporto e di stoccaggio alla rinfusa devono essere precisate e convalidate.			
Nota: per i requisiti GMP per i produttori stranieri deve essere consultata la guida complementare *Conformità alle GMP dei produttori stranieri HMV4*.			

B.II.b.2 Modifica del sito di rilascio dei lotti e di controllo della qualità del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Sostituzione o aggiunta di un sito per il controllo / la prova dei lotti (controllo della qualità)	**2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
b) Sostituzione o aggiunta di un sito in cui si effettuano i controlli / le prove dei lotti (controllo della qualità) per un prodotto biologico / immunologico e dove uno o più metodi di prova applicati sono biologici / immunologici			**II**

c) Sostituzione o aggiunta di un produttore responsabile del rilascio dei lotti			
1. Esclusi il controllo / la prova dei lotti (controllo della qualità)	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
2. Compresi il controllo / la prova dei lotti (controllo della qualità)	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
3. Compresi il controllo / la prova dei lotti (controllo della qualità) per un prodotto finito biologico / immunologico; uno o più metodi di prova applicati in questo sito sono biologici / immunologici / immunochimici			**II**
d) Non applicabile in Svizzera			
Condizioni			
1° Non applicabile in Svizzera.			
2° Il sito è provvisto dell'autorizzazione necessaria.			
3° Non si tratta di un medicamento biologico / immunologico.			
4° Il trasferimento dei metodi dal vecchio al nuovo sito o a un nuovo laboratorio di prova è stato effettuato con successo.			
5° Non applicabile in Svizzera.			
Documentazione			
1° Prove della verifica della conformità del produttore o del laboratorio di prova ai requisiti GMP.			
2° Confronto tra i siti finora approvati e quelli richiesti.			
3° Non applicabile in Svizzera.			
4° Non applicabile in Svizzera.			
5° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso il formulario aggiornato *Informazioni sul produttore HMV4* e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

B.II.b.3 Modifica del processo di fabbricazione del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifica minore del processo di fabbricazione	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IA**
b) Modifiche sostanziali del processo di fabbricazione, tali da avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto finito			**II**
c) Il prodotto finito è un medicamento biologico / immunologico e la modifica richiede una valutazione della comparabilità			**II**
d) Introduzione di un metodo di sterilizzazione terminale non standard			**II**
e) Introduzione o aumento del sovradosaggio del principio attivo			**II**
f) Modifica marginale del processo di fabbricazione di una sospensione acquosa orale		**1, 2, 4, 6, 7, 8**	**IB**
Condizioni			

1°	Non vi sono alterazioni del profilo di impurità qualitativo e quantitativo o delle proprietà fisico-chimiche.
2°	La modifica riguarda una forma farmaceutica solida a rilascio immediato per uso orale o una soluzione orale e il prodotto in questione non è un medicamento biologico / immunologico o un medicamento fitoterapeutico; oppure la modifica riguarda parametri procedurali che, nell'ambito di una precedente valutazione, sono stati giudicati innocui per la qualità del prodotto finito (indipendentemente dal tipo di prodotto e/o dalla forma farmaceutica).
3°	Il principio di fabbricazione e le singole fasi rimangono invariati (ad es. sostanze intermedie) e non vi è alcuna modifica dei solventi utilizzati nel processo di fabbricazione.
4°	Il processo al momento approvato deve essere verificato mediante controlli in corso di fabbricazione e non è richiesta alcuna modifica (ampliamento o soppressione dei limiti) degli stessi.
5°	Le specifiche del prodotto finito o delle sostanze intermedie rimangono immutate.
6°	Il nuovo processo di fabbricazione deve generare un prodotto identico per tutti gli aspetti relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia.
7°	Gli opportuni studi di stabilità, realizzati conformemente alle condizioni ICH, sono stati avviati su almeno un lotto pilota o di produzione e il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi. Viene inoltre data conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso un confronto tra il processo di fabbricazione finora approvato e quello richiesto.
2°	Per i medicamenti semisolidi e liquidi, nei quali il principio attivo è presente sotto forma non disciolta, l'opportuna convalida della modifica, compresa un'immagine microscopica delle particelle, al fine di verificare le modifiche visibili nella morfologia, e dati comparativi sulla distribuzione dimensionale delle particelle mediante un metodo appropriato.
3°	Per le forme farmaceutiche solide, profili di dissoluzione di un lotto di produzione rappresentativo e dati comparativi sugli ultimi tre lotti fabbricati secondo il processo finora applicato; i dati per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili o presentati su richiesta (insieme a una proposta di misure correttive) se i risultati non rispettano le specifiche. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.
4°	Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alle direttive pertinenti sulla biodisponibilità.
5°	Per le modifiche di parametri procedurali giudicati innocui per la qualità del prodotto finito, una dichiarazione in tal senso formulata nel contesto della valutazione dei rischi precedentemente approvata.
6°	Copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione.
7°	I dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno un lotto fabbricato secondo il processo al momento approvato e secondo quello richiesto. I dati per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili e presentati su richiesta (insieme a una proposta di misure correttive) se i risultati non rispettano le specifiche.
8°	Dichiarazione attestante che gli studi di stabilità pertinenti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti), che i parametri di stabilità rilevanti sono stati valutati in almeno un lotto pilota o di produzione, che al momento della notifica il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi e che il profilo di stabilità è simile alla situazione al momento registrata. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i

risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione.

B.II.b.4 Modifica della dimensione del lotto (compresa la categoria di dimensione del lotto) del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Dimensione del lotto sino a 10 volte superiore a quella finora approvata	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**1, 4**	**IA**
b) Dimensione del lotto sino a 10 volte inferiore	**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**1, 4**	**IA**
c) La modifica richiede una valutazione della comparabilità di un medicamento biologico / immunologico oppure la modifica della dimensione del lotto richiede un nuovo studio sulla bioequivalenza			**II**
d) La modifica riguarda tutte le altre forme farmaceutiche fabbricate secondo un processo complesso			**II**
e) Dimensione del lotto oltre 10 volte superiore a quella finora approvata per forme farmaceutiche orali a rilascio immediato		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
f) La dimensione del lotto per un medicamento biologico / immunologico viene aumentata o diminuita senza modificare il processo di fabbricazione (ad es. raddoppiamento delle linee di produzione)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**

Condizioni	
1°	La modifica non compromette la riproducibilità e/o la consistenza del prodotto.
2°	La modifica riguarda le forme farmaceutiche orali convenzionali a rilascio immediato o le forme farmaceutiche liquide non sterili.
3°	Le modifiche delle fasi procedurali e/o dei controlli in corso di fabbricazione sono dovute unicamente all'alterazione della dimensione del lotto, ad es. un impianto dello stesso tipo ma di dimensioni diverse.
4°	Esiste un protocollo di convalida o la convalida della produzione è stata effettuata con successo secondo il protocollo in vigore con almeno tre lotti di produzione nella nuova dimensione richiesta, conformemente alle linee guida applicabili.
5°	Non si tratta di un medicamento biologico / immunologico.
6°	La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione né a problemi di conservabilità.
7°	La dimensione del lotto non è più di dieci volte superiore o inferiore a quella prevista al momento del rilascio dell'omologazione o a seguito di una modifica successiva non approvata come variazione di tipo IA.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	I dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno un lotto di produzione, fabbricato nella dimensione finora approvata e in quella richiesta. I risultati dei due prossimi lotti di produzione completi devono essere presentati su richiesta e dichiarati dal titolare dell'omologazione se non conformi alla specifica (insieme a una proposta di misure correttive).
3°	Copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione.

4°	Ove opportuno, devono essere indicati i numeri, la dimensione e la data di fabbricazione dei lotti (≥3) utilizzati nello studio di convalida o deve essere presentato il protocollo di convalida (schema).
5°	Devono essere presentati i risultati della convalida.
6°	Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno un lotto pilota o di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato. Per i medicamenti biologici / immunologici, una dichiarazione attestante che non è richiesta una valutazione della comparabilità.

B.II.b.5 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Restrizione dei limiti applicati nel corso della fabbricazione	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Aggiunta di nuovi controlli in corso di fabbricazione e relativi limiti	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
c) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione non significativo	**1, 2, 7**	**1, 2, 6**	**IA**
d) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			**II**
e) Estensione dei limiti approvati, applicati in corso di fabbricazione, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			**II**
f) Aggiunta o sostituzione di un controllo in corso di fabbricazione per motivi di sicurezza o di qualità		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Condizioni	
1°	La modifica non è da ricondurre all'obbligo di rivedere i limiti delle specifiche sulla base di precedenti valutazioni (ad es. nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).
2°	La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione, ad es. una nuova impurità non qualificata o un'alterazione dei limiti di impurità totali.
3°	Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei limiti al momento approvati.
4°	Il metodo di prova rimane invariato o subisce solo modifiche marginali.
5°	Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.
6°	Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico per un principio attivo biologico (esclusi i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
7°	Il controllo in corso di fabbricazione non riguarda un parametro critico, come dosaggio, impurità (a meno che un particolare solvente non sia specificamente escluso dalla fabbricazione del principio attivo), caratteristiche fisiche critiche (dimensione delle particelle, densità reale o apparente, ecc.), verifica dell'identità (a meno che non sia già presente un controllo alternativo

	adeguato) e controlli microbiologici (a meno che non siano richiesti per una particolare forma farmaceutica).
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	Confronto tra i controlli e i limiti in corso di fabbricazione finora approvati e quelli richiesti.
3°	Indicazioni su nuovi metodi di analisi e, se del caso, dati di convalida.
4°	Dati di analisi di due lotti di produzione del prodotto finito per tutti i parametri di specifica (tre lotti di produzione per i medicamenti biologici, salvo diversa giustificazione).
5°	Se del caso, dati comparativi sui profili di dissoluzione per almeno un lotto pilota del prodotto finito, fabbricato con i controlli in corso di fabbricazione finora applicati e quelli richiesti. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.
6°	Giustificazione / valutazione dei rischi da cui risulti che il controllo in corso di fabbricazione non è significativo o è obsoleto.
7°	Giustificazione dei nuovi controlli in corso di fabbricazione e dei limiti.

B.II.c) Controllo degli eccipienti

B.II.c.1 Modifica dei parametri e/o dei limiti di specifica di un eccipiente	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Restrizione dei limiti delle specifiche	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 6, 8**	**IA**
c) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad es. un parametro obsoleto)	**1, 2, 8**	**1, 2, 7**	**IA**
d) Modifica non rientrante nei limiti di specifica approvati			**II**
e) Soppressione di un parametro di specifica, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			**II**
f) Aggiunta o sostituzione (a esclusione dei prodotti biologici o immunologici) di un parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente per motivi di sicurezza o di qualità		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**
g) In mancanza di monografie concernenti un eccipiente nella Farmacopea europea o nella Farmacopea svizzera, sostituzione di una specifica interna all'azienda con una specifica di una farmacopea non ufficiale o di un Paese terzo		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**
Condizioni			
1°	La modifica non è da ricondurre all'obbligo di rivedere i limiti delle specifiche sulla base di precedenti valutazioni (ad es. nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).		
2°	La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione, ad es. una nuova impurità non qualificata o un'alterazione dei limiti di impurità totali.		
3°	Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei limiti al momento approvati.		
4°	Il metodo di prova rimane invariato o subisce solo modifiche marginali.		

5°	Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.
6°	Il metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico (esclusi i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
7°	La modifica non riguarda un'impurità genotossica.
8°	Il parametro di specifica non riguarda un parametro critico, come impurità (a meno che un particolare solvente non sia specificamente escluso dalla fabbricazione dell'eccipiente), caratteristiche fisiche critiche (dimensione delle particelle, densità reale o apparente, ecc.), verifica dell'identità (a meno che non sia già presente un controllo alternativo adeguato) e controlli microbiologici (a meno che non siano richiesti per una particolare forma farmaceutica).
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.
3°	Indicazioni sul nuovo metodo di analisi e, se del caso, dati di convalida.
4°	Dati di analisi di due lotti di produzione dell'eccipiente per tutti i parametri di specifica (tre lotti di produzione per gli eccipienti biologici).
5°	Ove opportuno, dati comparativi sui profili di dissoluzione del prodotto finito per almeno un lotto pilota contenente l'eccipiente conforme alle specifiche finora approvate e a quelle richieste. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.
6°	Se del caso, giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alle direttive pertinenti sulla biodisponibilità.
7°	Giustificazione / valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo o è obsoleto.
8°	Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei limiti.

B.II.c.2 Modifica dei metodi di prova di un eccipiente	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche minori di un metodo di prova approvato	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Soppressione di un metodo di prova se è già autorizzato un metodo di prova alternativo	**5**	**1**	**IA**
c) Modifica sostanziale o sostituzione di un metodo di prova biologico / immunologico / immunochimico o di un metodo che prevede l'utilizzo di un reagente biologico			**II**
d) Altre modifiche di un metodo di prova (comprese sostituzioni o aggiunte)		**1, 2**	**IB**

Condizioni	
1°	Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili, e i risultati mostrano che il metodo di prova aggiornato è almeno equivalente a quello finora approvato.
2°	I limiti di impurità totali non sono stati modificati e non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.
3°	Il metodo di analisi resta sostanzialmente invariato (ad es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).

4°	Il metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico (esclusi i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
5°	Un metodo di prova alternativo è già autorizzato per il parametro di specifica e non è stato aggiunto mediante una notifica di tipo IA/IA_{IN}.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida e, se del caso, specifiche riviste per le impurità.
2°	Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che il metodo di prova finora approvato e quello richiesto sono equivalenti. Tale requisito non si applica in caso di aggiunta di un nuovo metodo di prova.

B.II.c.3 Modifica dell'origine di un eccipiente o di un reagente a rischio di TSE	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Sostituzione di un materiale a rischio di TSE con una sostanza di origine vegetale o sintetica			
1° Per gli eccipienti o i reagenti non utilizzati nella fabbricazione di un principio attivo biologico / immunologico o di un medicamento biologico / immunologico	**1**	**1**	**IA**
2° Per gli eccipienti o i reagenti utilizzati nella fabbricazione di un principio attivo biologico / immunologico o di un medicamento biologico / immunologico		**1, 2**	**IB**
b) Modifica o introduzione di un materiale a rischio di TSE o sostituzione di tale materiale con un altro materiale a rischio di TSE, non coperto da un certificato di idoneità TSE			**II**
Condizioni			
1° Le specifiche sul rilascio e sulla durata di conservazione dell'eccipiente e del prodotto finito rimangono invariate.			
Documentazione			
1° Dichiarazione del produttore o del titolare dell'omologazione attestante che il materiale è puramente di origine vegetale o sintetica.			
2° Studio sull'equivalenza dei materiali e sugli effetti sulla produzione del materiale finito e sul comportamento del prodotto finito (ad es. caratteristiche di dissoluzione).			

B.II.c.4 Modifica della sintesi o dell'estrazione di un eccipiente non elencato nella farmacopea (se menzionato nel fascicolo di omologazione Modulo 3) o di un nuovo eccipiente	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifica minore della sintesi o dell'estrazione di un eccipiente non elencato nella farmacopea o di un nuovo eccipiente	**1, 2**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
b) Alterazione nelle specifiche o nelle proprietà fisico-chimiche dell'eccipiente, che potrebbe influire sulla qualità del prodotto finito			**II**

c) L'eccipiente è una sostanza biologica / immunologica.			**II**
Condizioni			
1° Il procedimento di sintesi e le specifiche sono identici e non vi sono modifiche del profilo di impurità qualitativo e quantitativo (a eccezione dei solventi residui, purché siano controllati conformemente ai limiti ICH) o delle proprietà fisico-chimiche.			
2° I coadiuvanti sono esclusi.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Dati di analisi dell'eccipiente (sotto forma di tabella comparativa) per almeno due lotti (come minimo su scala pilota) fabbricati secondo il processo finora approvato e quello richiesto.			
3° Ove opportuno, dati comparativi sui profili di dissoluzione del prodotto finito per almeno due lotti (come minimo su scala pilota). Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.			
4° Copia delle specifiche approvate e, se del caso, delle nuove specifiche dell'eccipiente.			

B.II.d) Controllo del prodotto finito

B.II.d.1 Modifica dei parametri e/o dei limiti di specifica del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Restrizione dei limiti delle specifiche	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Restrizione dei limiti delle specifiche per i medicamenti soggetti al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA_{IN}**
c) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
d) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad es. un parametro obsoleto, come odore o sapore, o una prova di identificazione per una sostanza colorante o aromatizzante)	**1, 2, 9**	**1, 2, 6**	**IA**
e) Modifica non rientrante nei limiti di specifica approvati			**II**
f) Soppressione di un parametro di specifica, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			**II**
g) Aggiunta o sostituzione (a esclusione dei prodotti biologici o immunologici) di un parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente per motivi di sicurezza o di qualità		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
h) Adeguamento del fascicolo di omologazione alle disposizioni di una monografia generale aggiornata della Farmacopea europea per il prodotto finito in questione (*)	**1, 2, 3, 4, 7, 8**	**1, 2**	**IA_{IN}**
i) Introduzione del metodo Ph. Eur. 2.9.40 sull'uniformità delle unità di dosaggio al posto del metodo al momento approvato, ossia Ph. Eur. 2.9.5 (uniformità di massa) o Ph. Eur. 2.9.6 (uniformità di contenuto)	**1, 2, 10**	**1, 2, 4**	**IA**

Allegato 7
(Art. 22*a*)

Condizioni
1° La modifica non è da ricondurre all'obbligo di rivedere i limiti delle specifiche sulla base di precedenti valutazioni (ad es. nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II), a meno che i documenti pertinenti non siano già stati valutati e approvati nell'ambito di un'altra procedura.
2° La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione, ad es. una nuova impurità non qualificata o un'alterazione dei limiti di impurità totali.
3° Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei limiti al momento approvati.
4° Il metodo di prova rimane invariato o subisce solo modifiche marginali.
5° Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.
6° Il metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico per un principio attivo biologico.
7° La modifica non riguarda le impurità (anche genotossiche) o la dissoluzione.
8° La modifica riguarda l'adeguamento dei limiti per i controlli microbiologici all'attuale farmacopea; i limiti per i controlli microbiologici al momento registrati (situazione odierna) sono conformi alla situazione precedente a gennaio 2008 (prima dell'armonizzazione); la modifica non prevede altri controlli specifici al di là dei requisiti della farmacopea concernenti la particolare forma farmaceutica e i controlli richiesti sono conformi alla monografia armonizzata.
9° Il parametro di specifica o la richiesta per la forma farmaceutica specifica non riguardano un parametro critico, come dosaggio, impurità (a meno che un particolare solvente non sia specificamente escluso dalla fabbricazione del prodotto finito), caratteristiche fisiche critiche (durezza e friabilità di compresse non rivestite, dimensioni), una prova necessaria per una particolare forma farmaceutica, secondo le prescrizioni generali della Farmacopea europea («General Notices»), o una richiesta di modifica della frequenza delle prove.
10° Il controllo richiesto è pienamente conforme alla tabella 2.9.40.-1 della monografia Ph. Eur. 2.9.40 e non propone in alternativa di sottoporre a prova l'uniformità delle unità di dosaggio in base all'uniformità di massa anziché all'uniformità di contenuto, quando quest'ultima è specificata nella tabella 2.9.40.-1.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.
3° Indicazioni sul nuovo metodo di analisi e, se del caso, dati di convalida.
4° Dati di analisi di due lotti di produzione del prodotto finito per tutti i parametri di specifica (tre lotti di produzione per i medicamenti biologici, salvo diversa giustificazione).
5° Ove opportuno, dati comparativi sui profili di dissoluzione del prodotto finito per almeno un lotto pilota, che soddisfa le specifiche finora approvate e quelle richieste. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.
6° Giustificazione / valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo o è obsoleto.
7° Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei limiti.
* Nota: non è necessario notificare a Swissmedic l'adeguamento di una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea svizzera qualora il fascicolo di omologazione di un medicamento omologato contenga un rimando alla «versione attuale». Tale variazione si applica pertanto ai casi in cui il fascicolo non contiene riferimenti all'adeguamento della monografia della farmacopea e la modifica viene apportata espressamente per inserire un rimando alla versione attuale.

Allegato 7
(Art. 22*a*)

B.II.d.2 Modifica del metodo di prova del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche minori di un metodo di prova approvato	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Soppressione di un metodo di prova se è già autorizzato un metodo di prova alternativo	**4**	**1**	**IA**
c) Modifica sostanziale o sostituzione di un metodo di prova biologico / immunologico / immunochimico o di un metodo che prevede l'utilizzo di un reagente biologico o sostituzione di una sostanza biologica di riferimento non coperta da un protocollo approvato			**II**
d) Altre modifiche di un metodo di prova (comprese sostituzioni o aggiunte)		**1, 2**	**IB**
e) Adeguamento del metodo di prova alla monografia generale aggiornata della Farmacopea europea	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**
f) Modifica ai fini della conformità alla Farmacopea europea e dell'eliminazione del riferimento al metodo di prova interno obsoleto e alla relativa numerazione (*)	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**
Condizioni			
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili, e i risultati mostrano che il metodo di prova aggiornato è almeno equivalente a quello finora approvato.			
2° I limiti di impurità totali non sono stati modificati e non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.			
3° Il metodo di analisi resta sostanzialmente invariato (ad es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
4° Il metodo di prova non è un metodo biologico / immunologico / immunochimico né un metodo che utilizza un reagente biologico (esclusi i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).			
5° Il metodo di prova approvato fa già riferimento alla monografia generale della Farmacopea europea e le modifiche sono marginali e richiedono un adeguamento del fascicolo tecnico.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida e, se del caso, specifiche riviste per le impurità.			
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che il metodo di prova finora approvato e quello richiesto sono equivalenti. Tale requisito non si applica in caso di aggiunta di un nuovo metodo di prova.			
* Nota: non è necessario notificare a Swissmedic l'adeguamento di una monografia della Farmacopea europea qualora il fascicolo di omologazione di un medicamento omologato contenga un rimando alla «versione attuale».			

B.II.d.3 Modifiche relative all'introduzione di un rilascio in tempo reale o di un rilascio parametrico nella fabbricazione del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**

			II

B.II.e) Sistema di chiusura del contenitore

B.II.e.1 Modifica dell'imballaggio primario del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Composizione qualitativa e quantitativa			
1° Forme farmaceutiche solide	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
2° Forme farmaceutiche semisolide e liquide non sterili		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**
3° Medicamenti sterili e medicamenti biologici / immunologici			**II**
4° La modifica riguarda un imballaggio meno protettivo ed è associata a variazioni nelle condizioni di stoccaggio e/o alla riduzione della durata di conservazione			**II**
b) Modifica del tipo di contenitore o aggiunta di un nuovo contenitore			
1° Forme farmaceutiche solide, semisolide e liquide non sterili		**1, 2, 3, 5, 6, 7**	**IB**
2° Medicamenti sterili e medicamenti biologici / immunologici			**II**
3° Soppressione di un imballaggio primario che non comporta l'eliminazione completa di un dosaggio o di una forma farmaceutica	**4**	**1, 8**	**IA**
Condizioni			
1° La modifica riguarda unicamente lo stesso tipo di confezione/contenitore (ad es. passaggio da un blister a un altro blister).			
2° Per quanto riguarda le proprietà rilevanti, il materiale di imballaggio richiesto deve essere almeno equivalente a quello approvato.			
3° Gli studi di stabilità pertinenti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH, i parametri di stabilità rilevanti sono stati valutati in almeno due lotti pilota o di produzione e, al momento dell'applicazione, il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi. Tuttavia, se l'imballaggio richiesto è più resistente di quello finora approvato (ad es. un blister più spesso), i dati sulla stabilità su un periodo di tre mesi non sono ancora necessari. Questi studi devono essere portati a termine e i dati devono essere presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione.			
4° Le presentazioni restanti del prodotto devono essere conformi alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nell'informazione professionale.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2° Dati appropriati sulla nuova confezione (ad es. dati comparativi sulla permeabilità all'O_2, alla CO_2 e all'umidità).			
3° Se del caso, occorre dimostrare che non vi è interazione tra il contenuto e il materiale di imballaggio (ad es. migrazione dei componenti del materiale richiesto nel contenuto o perdita dei componenti del prodotto nell'imballaggio) e confermare che il materiale soddisfa i requisiti pertinenti della farmacopea o dell'«Ordinanza del DFI sui materiali e gli oggetti destinati a			

	entrare in contatto con le derrate alimentari» (Ordinanza sui materiali e gli oggetti; RS 817.023.21).
4°	Una dichiarazione da cui risulti che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che dai risultati non emergeva alcun problema. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
5°	Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno due lotti pilota o di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
6°	Se del caso, un confronto delle specifiche dell'imballaggio primario finora approvato e di quello richiesto.
7°	Non applicabile in Svizzera.
8°	Dichiarazione attestante la conformità e l'adeguatezza delle dimensioni della confezione restanti alla posologia e alla durata del trattamento approvate nell'informazione professionale.
Nota in riferimento a B.II.e.1.b: si ricorda ai richiedenti che per qualunque modifica comportante una «nuova forma farmaceutica» è necessario presentare una domanda di estensione dell'omologazione.	

B.II.e.2 Modifica dei parametri e/o dei limiti di specifica dell'imballaggio primario del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Restrizione dei limiti delle specifiche	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica con il metodo di prova corrispondente	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
c) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad es. un parametro obsoleto)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
d) Aggiunta o sostituzione di un parametro di specifica per motivi di sicurezza o di qualità		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Condizioni	
1°	La modifica non è da ricondurre all'obbligo di rivedere i limiti delle specifiche sulla base di precedenti valutazioni (ad es. nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).
2°	La modifica non è da ricondurre a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione.
3°	Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei limiti al momento approvati.
4°	Il metodo di prova rimane invariato o subisce solo modifiche marginali.
5°	Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.
Documentazione	
1°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2°	Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.
3°	Indicazioni sul nuovo metodo di analisi e, se del caso, dati di convalida.
4°	Dati di analisi su due lotti di imballaggio primario per tutti i parametri di specifica.

5° Giustificazione / valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo o è obsoleto.
6° Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei limiti.

B.II.e.3 Modifica del metodo di prova per l'imballaggio primario del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche minori di un metodo di prova approvato	**1, 2, 3**	**1, 2**	**IA**
b) Altre modifiche di un metodo di prova (comprese sostituzioni o aggiunte)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Soppressione di un metodo di prova se è già autorizzato un metodo di prova alternativo	**5**	**1**	**IA**
Condizioni			
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili, e i risultati mostrano che il metodo di prova aggiornato è almeno equivalente a quello finora approvato.			
2° Il metodo di analisi resta sostanzialmente invariato (ad es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
3° Il nuovo metodo di prova non riguarda una nuova tecnica non convenzionale o una tecnica convenzionale utilizzata in modo innovativo.			
4° Il principio attivo / il prodotto finito non è una sostanza biologica / immunologica.			
5° Un metodo di prova alternativo è già autorizzato per il parametro di specifica e non è stato aggiunto mediante una notifica di tipo IA/IA_{IN}.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa una descrizione del metodo di analisi e una sintesi dei dati di convalida.			
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che il metodo di prova finora approvato e quello richiesto sono equivalenti. Tale requisito non si applica in caso di aggiunta di un nuovo metodo di prova.			

B.II.e.4 Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura (imballaggio primario)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Medicamenti non sterili	**1, 2, 3**	**1, 2, 4**	**IA**
b) La modifica della forma o delle dimensioni riguarda una parte fondamentale del materiale di imballaggio e può avere un impatto significativo sulla somministrazione, sull'utilizzo, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito			**II**
c) Medicamenti sterili		**1, 2, 3, 4**	**IB**
Condizioni			
1° Non vi sono modifiche nella composizione qualitativa o quantitativa del contenitore.			
2° La modifica non riguarda una parte fondamentale del materiale di imballaggio che influisce sul rilascio, sulla somministrazione, sulla sicurezza o sulla conservabilità del prodotto finito.			
3° In caso di modifica dello spazio libero o del rapporto superficie/volume, sono stati avviati studi di stabilità conformi alle linee guida applicabili, i parametri di stabilità pertinenti sono stati valutati su almeno due lotti pilota o di produzione (almeno tre lotti per i medicamenti biologici / immunologici) e il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non			

inferiore a tre mesi (almeno sei mesi per i medicamenti biologici / immunologici). Viene inoltre data conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione approvato.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresi una descrizione, uno schema dettagliato e un'indicazione della composizione del materiale di chiusura del contenitore, nonché eventualmente testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
2° Non applicabile in Svizzera.
3° Nel caso di prodotti sterili, sterilizzati alla fine del processo, sono stati effettuati studi di nuova convalida. All'occorrenza devono essere indicati i numeri dei lotti utilizzati negli studi di nuova convalida.
4° In caso di modifica dello spazio libero o del rapporto superficie/volume, una dichiarazione da cui risulti che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, se del caso, che il richiedente disponeva, al momento dell'attuazione di una modifica di tipo IA o della presentazione di una modifica di tipo IB, dei dati minimi richiesti sulla stabilità e che dai risultati non emergeva alcun problema. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (insieme a una proposta di misure correttive) nel caso in cui i risultati non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettarle al termine del periodo di conservazione.

B.II.e.5 Modifica nella dimensione della confezione del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifica del numero di unità (ad es. compresse, fiale) in una confezione	**Questa modifica deve essere presentata come modifica regolamentatrice A.102**		
1° Modifica entro i limiti delle dimensioni di confezione al momento approvate			
2° Modifica al di fuori dei limiti delle dimensioni di confezione al momento approvate			
b) Soppressione di una più dimensioni di confezione	**Questa modifica deve essere presentata come modifica regolamentatrice A.103**		
c) Modifica del peso / volume di riempimento di medicamenti sterili multidose (o a dose unica, utilizzo parziale) per uso parenterale, compresi quelli biologici / immunologici			**II**
d) Modifica del peso / volume di riempimento di medicamenti multidose (o a dose unica, utilizzo parziale) per uso non parenterale		**1, 2, 3**	**IB**
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2° Giustificazione della dimensione della confezione nuova/restante, da cui risulti che la dimensione nuova/restante è conforme alla posologia e alla durata del trattamento approvate nell'informazione professionale.			
3° Dichiarazione attestante che, per i prodotti i cui parametri di stabilità possono essere soggetti a modifiche, vengono svolti studi di stabilità secondo le direttive applicabili; i dati sono da			

dichiarare unicamente se non rispettano le specifiche (insieme a una proposta di misure correttive).
Nota in riferimento a B.II.e.5.c) e d): si ricorda ai richiedenti che per le modifiche del dosaggio del medicamento è necessario presentare una domanda di estensione dell'omologazione.

B.II.e.6 Modifica di un elemento del materiale di imballaggio (primario) che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito [colore del tappo amovibile, codice colore sugli anelli delle fiale, protezione dell'ago (utilizzo di una plastica diversa) ecc.]	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifica che incide sui testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione	**1**	**1**	**IA_{IN}**
b) Modifica che non incide sui testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione	**1**	**1**	**IA**
Condizioni			
1° La modifica non riguarda una parte del materiale di imballaggio che influisce sul rilascio, sulla somministrazione, sulla sicurezza o sulla conservabilità del prodotto finito.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

B.II.e.7 Modifica dei fornitori di elementi di imballaggio o dispositivi di somministrazione (se menzionati nel fascicolo di omologazione Modulo 3)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Soppressione di un fornitore	**1**	**1**	**IA**
b) Sostituzione o aggiunta di un fornitore	**1, 2, 3, 4**	**1, 2, 3**	**IA**
c) Tutte le modifiche concernenti fornitori di spaziatori per inalatori a dose controllata			**II**
Condizioni			
1° Non viene soppresso alcun elemento di imballaggio o dispositivo di somministrazione.			
2° La composizione qualitativa e quantitativa degli elementi di imballaggio / dispositivi di somministrazione e le specifiche di progettazione rimangono invariate.			
3° Le specifiche e il metodo di controllo della qualità sono per lo meno equivalenti.			
4° Se del caso, il metodo e le condizioni di sterilizzazione rimangono invariati.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Prova della marcatura CE per i dispositivi destinati ai medicinali.			
3° Se del caso, confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.			

B.II.f) Stabilità

B.II.f.1 Modifica della durata di conservazione o delle condizioni di stoccaggio del prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Riduzione della durata di conservazione del prodotto finito			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1° Nell'imballaggio di vendita	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
2° Dopo la prima apertura	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
3° Dopo diluizione o ricostituzione	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
b) Estensione della durata di conservazione del prodotto finito			
1° Nell'imballaggio di vendita (sulla base di dati in tempo reale)		**1, 2, 3**	**IB**
2° Dopo la prima apertura (sulla base di dati in tempo reale)		**1, 2, 3**	**IB**
3° Dopo diluizione o ricostituzione (sulla base di dati in tempo reale)		**1, 2, 3**	**IB**
4° Estensione della durata di conservazione sulla base di un'estrapolazione dei dati di stabilità non conformi alle linee guida ICH (*)			**II**
5° Estensione della durata di conservazione di un medicamento biologico / immunologico in base a un protocollo di stabilità approvato		**1, 2, 3**	**IB**
c) Modifica delle condizioni di stoccaggio di medicamenti biologici / immunologici se gli studi di stabilità non sono stati effettuati conformemente a un protocollo di stabilità al momento approvato			**II**
d) Modifica delle condizioni di stoccaggio del prodotto finito o del prodotto diluito / ricostituito		**1, 2, 3**	**IB**
e) Modifica di un protocollo di stabilità approvato	**1, 2**	**1, 4**	**IA**
Condizioni			
1° La modifica non è dovuta a eventi imprevisti nel corso della fabbricazione né a problemi di conservabilità.			
2° La modifica non riguarda un ampliamento dei criteri di accettazione dei parametri analizzati, né una soppressione di parametri di stabilità o una riduzione della frequenza di una prova.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione. Le informazioni devono contenere i risultati degli opportuni studi di stabilità in tempo reale (vertenti sull'intera durata di conservazione), realizzati conformemente alle direttive applicabili in materia di stabilità su almeno due lotti pilota[1] del prodotto finito nel materiale di imballaggio autorizzato e/o dopo la prima apertura o ricostituzione. Se del caso, dovranno essere presentati i risultati di prove microbiologiche adeguate.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
3° Copia delle specifiche approvate sulla durata di conservazione del prodotto finito e, se del caso, delle specifiche concernenti il prodotto dopo la diluizione / ricostituzione o la prima apertura.			
4° Giustificazione delle modifiche proposte.			
* Nota: l'estrapolazione non si applica ai medicamenti biologici / immunologici [1] I lotti pilota possono essere accettati con l'impegno di verificare la durata di conservazione sui lotti di produzione.			

B.II.g) Spazio di sviluppo e protocolli di gestione delle modifiche dopo l'approvazione

Allegato 7
(Art. 22*a*)

B.II.g.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il prodotto finito, concernente:	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Una o più fasi di fabbricazione del prodotto finito, compresi i controlli in corso di fabbricazione e/o i metodi di prova risultanti		**1, 2, 3**	**II**
b) Metodi di prova per gli eccipienti / le sostanze intermedie e/o il prodotto finito		**1, 2, 3**	**II**
Documentazione			
1° Risultati di studi sullo sviluppo dei prodotti e dei processi (compresi una valutazione dei rischi e, se del caso, studi a più variabili) da cui emerge che si è giunti a una comprensione meccanicistica sistematica delle proprietà dei materiali e dei parametri procedurali per gli attributi qualitativi essenziali del prodotto finito.			
2° Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabella, comprese le variabili (proprietà dei materiali e parametri procedurali, se del caso) e i relativi ambiti richiesti.			
3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

B.II.g.2 Introduzione di un protocollo di gestione delle modifiche per il prodotto finito dopo l'approvazione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		1, 2, 3	**II**
Documentazione			
1° Descrizione dettagliata della modifica proposta.			
2° Protocollo di gestione delle modifiche per il prodotto finito.			
3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

B.II.g.3 Soppressione di un protocollo approvato di gestione delle modifiche per il prodotto finito	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**
Condizioni			
1° La soppressione del protocollo approvato di gestione delle modifiche per il prodotto finito non è la conseguenza di eventi imprevisti né di risultati non conformi alle specifiche durante l'applicazione delle modifiche descritte nel protocollo e non ha alcun effetto sulle informazioni già approvate nella documentazione.			
Documentazione			
1° Giustificazione della soppressione richiesta.			
2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

B.II.g.4 Modifiche di un protocollo approvato di gestione delle modifiche	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifiche maggiori di un protocollo approvato di gestione delle modifiche			**II**
b) Modifiche minori di un protocollo approvato di gestione delle modifiche, che non compromettono la strategia in esso descritta		**1**	**IB**
Documentazione			

1°	Dichiarazione attestante che qualunque modifica deve avvenire nell'ambito degli attuali limiti approvati; altra dichiarazione secondo la quale non è necessaria una valutazione della comparabilità per i medicamenti biologici / immunologici.

B.II.g.5 Attuazione delle modifiche previste in un protocollo approvato di gestione delle modifiche	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) L'attuazione della modifica non richiede dati complementari	**1**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
b) L'attuazione della modifica richiede dati complementari		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Attuazione della modifica per un medicamento biologico / immunologico		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**
Condizioni			
1° La modifica richiesta è stata eseguita in piena conformità con il protocollo approvato di gestione delle modifiche e deve essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.			
Documentazione			
1° Riferimento al protocollo di gestione delle modifiche approvato.			
2° Dichiarazione attestante che la modifica è conforme al protocollo di gestione delle modifiche approvato e che i risultati dello studio rispondono ai criteri di accettazione indicati nel protocollo; altra dichiarazione secondo la quale non è necessaria una valutazione della comparabilità per i medicamenti biologici / immunologici.			
3° Risultati degli studi realizzati in conformità con il protocollo di gestione delle modifiche approvato.			
4° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
5° Copia delle specifiche approvate del prodotto finito.			

B.II.h) Sicurezza degli agenti avventizi

B.II.h.1 Aggiornamento delle informazioni relative alla «Valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi» (capitolo 3.2.A.2)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Studi relativi alle fasi di fabbricazione, esaminate per la prima volta in riferimento agli agenti avventizi			**II**
b) Sostituzione di studi obsoleti, già riportati nel fascicolo, sulle fasi di fabbricazione in relazione agli agenti avventizi:			
1° con alterazione della valutazione dei rischi			**II**
2° senza alterazione della valutazione dei rischi		**1, 2, 3**	**IB**
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa l'introduzione di nuovi studi volti ad analizzare l'idoneità delle fasi di fabbricazione per la disattivazione/riduzione di agenti avventizi.			
2° Giustificazione secondo cui gli studi non compromettono la valutazione dei rischi.			
3° Se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.2.3 B.III. CEP/TSE/Monografie

B.III.1 Presentazione di un certificato di conformità alla Farmacopea europea nuovo o aggiornato o soppressione di un certificato di conformità alla Farmacopea europea per un principio attivo, per una materia prima / una sostanza intermedia / un reagente utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo o per un eccipiente	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Certificato di conformità alla Farmacopea europea conformemente alla monografia Ph. Eur. corrispondente			
1° Nuovo certificato presentato da un produttore già approvato	**1, 2, 3, 4, 5, 8, 11**	**1, 2, 3, 4**	**IA_{IN}**
2° Certificato aggiornato presentato da un produttore già approvato	**1, 2, 3, 4, 8**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3° Nuovo certificato presentato da un nuovo produttore (sostituzione o aggiunta)	**1, 2, 3, 4, 5, 8, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
4° Soppressione di certificati (in caso di più certificati esistenti per un materiale)	**10**	**3**	**IA**
5° Nuovo certificato per un principio attivo non sterile, destinato a essere utilizzato in un medicamento sterile, se le ultime fasi della sintesi prevedono l'impiego di acqua e il materiale in questione non è dichiarato privo di endotossina		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
b) Certificato TSE di conformità alla Farmacopea europea per un principio attivo / una materia prima / un reagente / una sostanza intermedia / un eccipiente			
1° Nuovo certificato per un principio attivo, presentato da un produttore nuovo o già approvato	**3, 5, 6, 11**	**1, 2, 3, 4**	**IA_{IN}**
2° Nuovo certificato per una materia prima / un reagente / una sostanza intermedia / un eccipiente, presentato da un produttore nuovo o già approvato	**3, 6, 9**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
3° Certificato aggiornato presentato da un produttore già approvato	**7, 9**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
4° Soppressione di certificati (in caso di più certificati esistenti per un materiale)	**10**	**3**	**IA**
5° Certificato nuovo/aggiornato presentato da un produttore nuovo/già approvato che utilizza materiali di origine umana o animale, per il quale è richiesta una valutazione dei rischi relativa alla contaminazione potenziale da parte di agenti avventizi			**II**
Condizioni			
1° Le specifiche sul rilascio e sulla durata di conservazione del prodotto finito rimangono invariate.			

2°	Se del caso, le eventuali specifiche aggiuntive (alla Ph. Eur.) rimangono immutate (eccetto una restrizione) per le impurità (a esclusione dei solventi residui, purché conformi ai requisiti ICH) e per i requisiti specifici del prodotto (ad es. distribuzione dimensionale delle particelle, forma polimorfica).
3°	Il processo di fabbricazione del principio attivo o della materia prima / del reagente / della sostanza intermedia non prevede l'utilizzo di sostanze di origine umana o animale, che richiedono una valutazione della sicurezza virale.
4°	Solo per il principio attivo la prova è effettuata immediatamente prima dell'utilizzo, se il certificato di conformità alla Ph. Eur. non prevede un periodo di ripetizione della prova (retest) o se nel fascicolo di omologazione non figurano dati che giustificano un periodo di retest.
5°	Il principio attivo / la materia prima / il reagente / la sostanza intermedia / l'eccipiente non è sterile.
6°	Non applicabile per medicamenti per uso umano.
7°	Non applicabile per medicamenti per uso umano.
8°	Per i preparati vegetali, il percorso di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto droga/estratto (DER) devono rimanere immutati.
9°	Se in un medicamento per uso parenterale viene utilizzata gelatina ottenuta a partire da ossa, essa deve essere prodotta esclusivamente nel rispetto delle pertinenti prescrizioni nazionali.
10°	Nel fascicolo di omologazione rimane almeno un produttore per la stessa sostanza.
11°	Se il principio attivo è una sostanza non sterile da utilizzare in un medicamento sterile, in base al certificato di conformità alla Farmacopea europea (CEP) nelle ultime fasi della sintesi non deve essere utilizzata acqua oppure, in caso contrario, il principio attivo deve essere dichiarato privo di endotossine batteriche.
Documentazione	
1°	Copia dell'attuale certificato di conformità alla Ph. Eur (aggiornato).
2°	In caso di aggiunta di un sito di fabbricazione, un confronto tra i produttori finora approvati e quelli richiesti.
3°	Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione (presentati in formato CTD), incluso, se del caso, il formulario aggiornato *Informazioni sul produttore HMV4.*
4°	Se del caso, prove per tutte le sostanze rientranti nel campo di applicazione dell'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario» (comprese le sostanze utilizzate nella fabbricazione del principio attivo/eccipiente). Le seguenti informazioni devono essere indicate per ciascuna sostanza: nome del produttore, specie e tessuti da cui è ottenuta la sostanza, paese di origine degli animali donatori e utilizzo della sostanza. Inoltre è richiesto il formulario aggiornato *Sostanze di origine animale e umana HMV4*.
5°	In caso di un nuovo produttore del principio attivo: *Dichiarazione del responsabile tecnico per produttori stranieri HMV4* compilato e firmato nonché prove della verifica della conformità delle sedi ai requisiti GMP.
6°	Prove opportune che attestino la conformità dell'acqua utilizzata nelle fasi finali della sintesi del principio attivo ai corrispondenti requisiti in materia di qualità delle acque per uso farmaceutico.

B.III.2 Modifica ai fini della conformità alla Farmacopea europea o alla Farmacopea svizzera	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Modifica delle specifiche di una sostanza finora non conforme alla Farmacopea europea, al fine di garantire la piena conformità con la Farmacopea europea o la Farmacopea Svizzera			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1° Principio attivo	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA_{IN}**
2° Eccipiente / materia prima del principio attivo	**1, 2, 4**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
b) Modifica al fine di garantire la conformità con un aggiornamento della monografia applicabile della Farmacopea europea o della Farmacopea svizzera	**1, 2, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
c) Modifica delle specifiche nel passaggio dalla Farmacopea svizzera alla Farmacopea europea	**1, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
Condizioni			
1° La modifica è effettuata esclusivamente per conformarsi alla farmacopea. Dopo la modifica, tutte le prove previste nella specifica (eccetto eventuali prove supplementari) devono corrispondere alla norma descritta nella farmacopea.			
2° Le specifiche complementari alla farmacopea per le proprietà specifiche del prodotto (ad es. distribuzione dimensionale delle particelle, forma polimorfica o biodosaggi, aggregati) rimangono immutate.			
3° Non vi sono cambiamenti significativi del profilo di impurità qualitativo e quantitativo, eccetto un'eventuale restrizione delle specifiche.			
4° Non è richiesta una convalida supplementare in caso di aggiunta o di modifica di un metodo di farmacopea.			
5° Per i preparati vegetali, il percorso di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto droga/estratto (DER) devono rimanere immutati.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.			
3° Dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) di due lotti di produzione della sostanza considerata per tutte le prove della nuova specifica e, ove opportuno, dati comparativi sui profili di dissoluzione di almeno un lotto pilota del prodotto finito. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.			
4° Dati volti a dimostrare l'idoneità della monografia per il controllo della sostanza, ad es. un confronto tra le impurità potenziali e quelle elencate nella monografia.			
Nota: non è necessario notificare a Swissmedic l'adeguamento di una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea svizzera qualora il fascicolo di omologazione di un medicamento omologato contenga un rimando alla «versione attuale».			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.2.4 B.IV. Dispositivi medici

B.IV.1 Modifica di un dispositivo di dosaggio o di somministrazione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Aggiunta o sostituzione di un dispositivo che non costituisce parte integrante dell'imballaggio primario			
1° Dispositivo munito di marcatura CE	**1, 2, 3, 6, 7**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
2° Non applicabile per medicamenti per uso umano			
3° Spaziatori per inalatori a dose controllata o altri dispositivi che possono avere un impatto significativo sulla somministrazione del principio attivo contenuto nel prodotto (ad es. nebulizzatore)			**II**
b) Soppressione di un dispositivo	**4, 5**	**1, 5**	**IA_{IN}**
c) Aggiunta o sostituzione di un dispositivo che costituisce parte integrante dell'imballaggio primario			**II**

Condizioni
1° Il dispositivo di dosaggio o di somministrazione richiesto deve rilasciare esattamente la dose necessaria del medicamento, conformemente alla posologia approvata, e devono essere disponibili i risultati degli studi in merito.
2° Il nuovo dispositivo è compatibile con il medicamento.
3° La variazione non deve dar luogo a modifiche importanti dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
4° Il medicamento può ancora essere somministrato in modo preciso.
5° Non applicabile per medicamenti per uso umano.
6° Il dispositivo medico non è utilizzato come solvente del medicamento.
7° Se è prevista una funzione di misurazione, la marcatura CE dovrebbe comprendere tale funzione.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresi una descrizione, uno schema dettagliato e un'indicazione della composizione del materiale del dispositivo e, se del caso, del fornitore, nonché eventualmente testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
2° Prova della marcatura CE; se è prevista una funzione di misurazione, la prova della marcatura CE dovrebbe contenere anche il numero a quattro cifre dell'organismo notificato.
3° Non applicabile per medicamenti per uso umano.
4° Non applicabile in Svizzera.
5° Giustificazione della soppressione del dispositivo.
Nota in riferimento a B.IV.1.c: si ricorda ai richiedenti che per qualunque modifica comportante una «nuova forma farmaceutica» è necessario presentare una domanda di estensione dell'omologazione.

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.3 C. Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza

1.3.1 C.I. Medicamenti per uso umano

C.I.1 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione ai fini dell'attuazione del risultato di un procedimento amministrativo di Swissmedic	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Il medicamento rientra nel campo di applicazione definito per il procedimento	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
b) Il medicamento non rientra nel campo di applicazione definito per il procedimento, ma la modifica è finalizzata all'attuazione del procedimento e il titolare dell'omologazione non è tenuto a presentare ulteriori dati		**1, 2, 3**	**IB**
c) Il medicamento non rientra nel campo di applicazione definito per il procedimento, ma la modifica è finalizzata all'attuazione del risultato del procedimento e il titolare dell'omologazione presenta ulteriori dati		**1, 3**	**II**
Condizioni			
1° La variazione rende effettiva la formulazione richiesta da Swissmedic e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.			
Documentazione			
1° Alla domanda di modifica deve essere allegato un riferimento al relativo provvedimento insieme ai testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2° Dichiarazione da cui risulta che i testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione proposti sono conformi, per le sezioni pertinenti, alle informazioni corrispondenti allegate al provvedimento.			
3° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

C.I.2 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione di un medicamento con principio attivo noto con/senza innovazione, biosimilare o preparato in importazione parallela, in seguito a una valutazione della stessa modifica apportata al medicamento di riferimento	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare dell'omologazione non è tenuto a presentare ulteriori dati		**1, 2**	**IB**
b) Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare dell'omologazione è tenuto a presentare nuovi dati aggiuntivi (ad es. comparabilità)			**II**
Condizioni			
1° Le rubriche interessate dell'informazione sul medicamento sono formulate in modo identico al testo del medicamento di riferimento.			
2° Se del caso, stralciare i passaggi relativi al medicamento di riferimento oggetto di protezione dei documenti (in modalità revisione).			
Documentazione			

1° Non applicabile in Svizzera.
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

C.I.3 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione sulla base del risultato di un procedimento di Swissmedic concernente rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o studi sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Applicazione della formulazione concordata con Swissmedic	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare dell'omologazione è tenuto a presentare nuovi dati aggiuntivi		**2**	**II**
Condizioni			
1° La variazione rende effettiva la formulazione richiesta da Swissmedic e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.			
Documentazione			
1° Alla domanda di modifica deve essere allegato un riferimento al relativo provvedimento.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

C.I.4 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza[2]	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
			II

C.I.5 Modifica della categoria di dispensazione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Per un medicamento con principio attivo noto senza innovazione o un biosimilare in seguito a una modifica approvata della categoria di dispensazione del medicamento di riferimento		**2**	**IB**
b) Per tutti gli altri medicamenti		**1, 2**	**II**
Documentazione			
1° Documentazione scientifica.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

C.I.6 Modifica della/delle indicazioni terapeutiche	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata		**1, 2, 3, 4**	**II**
b) Soppressione di un'indicazione terapeutica		**4**	**IB**
Documentazione			

[2] In caso di modifiche dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in seguito a nuovi dati sulle raccomandazioni posologiche vale il punto C.I.101.

1° Qualità: ove opportuno, sezione 3.2.P completata, insieme a un indice di variazione e a una tabella comparativa.
2° Preclinica: - sezione 2.4 completata con informazioni essenziali in materia di sicurezza; - analisi del rapporto rischi/benefici in riferimento alla nuova indicazione. Di norma, in caso di identificazione di nuovi rischi e prolungamento della durata del trattamento devono essere presentati nuovi studi sperimentali, che devono essere inseriti nel modulo 4 e opportunamente sintetizzati nella sezione 2.6. In caso di inclusione di nuove popolazioni, è necessario tenere conto di specifici studi non clinici e di opportuni studi di determinazione dei dosaggi. - Occorre presentare una Environmental Risk Assessment (ERA) poiché si prevede un aumento dell'inquinamento ambientale con un'estensione dell'indicazione. La mancata presentazione dell'ERA deve essere motivata.

3° Clinica: studi sull'efficacia e sulla sicurezza per la/le nuove indicazioni.
- Studi sulla farmacocinetica (PK) (sezioni 5.3.1 e 5.3.3), se del caso, ad es.:
  - analisi della PK in particolari popolazioni, che non sono state studiate per l'indicazione primaria (sezione 5.3.3.3);
  - analisi della PK in pazienti interessati dalle nuove indicazioni richieste (sezione 5.3.3.2) (ad es. se l'apparato per il quale è destinato il preparato nella nuova indicazione è diverso dagli apparati oggetto del trattamento primario);
  - ulteriori studi di interazione sulla cinetica di popolazione (sezione 5.3.3.5).
- Studi sulla farmacodinamica (PD) (sezione 5.3.4):
  - analisi del meccanismo di azione nella/nelle nuove indicazioni richieste;
  - se del caso, analisi sulla PK/PD per la determinazione della concentrazione efficace.
- Studi sull'efficacia e sulla sicurezza (sezione 5.3.5):
  - studi sulla posologia o un'opportuna giustificazione circa l'idoneità dell'attuale dosaggio per le nuove indicazioni;
  - studi sull'efficacia e sulla sicurezza nella/nelle nuove indicazioni richieste, inclusi studi specifici in funzione dell'indicazione in questione, ad es. studi a lungo termine;
  - se del caso, analisi congiunta dei dati della fase III (e della fase II).
- Se la nuova indicazione è correlata a una nuova posologia e/o a un nuovo dosaggio, si vedano anche i requisiti per la documentazione relativa al punto C.I.101 (*Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in considerazione di nuovi dati sulla posologia*) e/o all'estensione dell'omologazione 2.c) *Modifica o aggiunta di un dosaggio.*

4° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento.

C.I.7 Soppressione	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Di una forma farmaceutica		**1, 2**	**IB**
b) Di un dosaggio		**1, 2**	**IB**
Documentazione			
1° Dichiarazione attestante che le presentazioni restanti del prodotto sono conformi alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nell'informazione professionale.[3]			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

C.I.8 – C.I.11: non applicabili in Svizzera

[3] a seconda se la raccomandazione posologica possa essere coperta con i rimanenti dosaggi o se la soppressione sia sostenibile dal punto di vista clinico.

Allegato 7
(Art. 22*a*)

C.I.12 Inclusione o soppressione del triangolo nero o delle note esplicative sui medicamenti contenuti nell'elenco dei medicamenti soggetti a monitoraggio addizionale	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}[4]**
Condizioni			
1° Il medicamento è incluso o rimosso dall'elenco dei medicamenti soggetti a monitoraggio addizionale.			
Documentazione			
1° Alla domanda di modifica deve essere allegato un riferimento all'elenco dei medicamenti soggetti a monitoraggio addizionale.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
C.I.13 Altre variazioni concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza, che comportano la presentazione di studi a Swissmedic	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
			II

C.I.100 Modifica in materia di sicurezza dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
			II

C.I.101 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in considerazione di nuovi dati sulla posologia	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
		1, 2, 3	**II**
Documentazione			
1° Qualità: ove opportuno, sezione 3.2.P completata, insieme a un indice di variazione e a una tabella comparativa.			
2° Preclinica: - sezione 2.4 completata con informazioni essenziali in materia di sicurezza; - analisi del rapporto rischi/benefici in riferimento alla nuova posologia con particolare riguardo ai margini di sicurezza.			
3° Clinica: - i requisiti dipendono dal tipo di modifica. Di norma devono essere presentati opportuni studi sull'efficacia e sulla sicurezza (sezione 5.3.5), inclusi studi specifici in funzione dell'indicazione in questione, ad es. studi a lungo termine. L'accento deve essere posto sulla sicurezza per i dosaggi più elevati e sull'efficacia per i dosaggi più bassi. Se del caso, devono essere presentati dati supplementari sulla sicurezza farmacologica, in particolare per dosaggi più elevati della posologia finora approvata; - qualora la modifica riguardi esclusivamente l'intervallo di somministrazione, può essere sufficiente un bridging PK o PD.			

C.I.102 Estensione della protezione dei documenti per un'estensione delle indicazioni	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**

[4] Questa variazione riguarda il caso in cui l'inclusione o la soppressione del triangolo nero o delle note esplicative non viene effettuata nell'ambito di un'altra procedura (ad es. un rinnovo o una variazione riguardante le informazioni sul medicamento).

Allegato 7
(Art. 22*a*)

	1, 2, 3	**1**	**II**
Condizioni			
1° Si tratta di una nuova indicazione con una durata di protezione dei documenti di tre anni.			
2° Con la nuova indicazione sussiste un significativo beneficio clinico rispetto alle terapie esistenti.			
3° La nuova indicazione è basata su prove cliniche estese.			
Documentazione			
1° Prove opportune che attestino un miglioramento terapeutico significativo: sulla base dei dati degli ampi studi clinici può essere dimostrato che in un ambito di applicazione il rapporto rischi/benefici riporta un miglioramento considerevole rispetto alle possibilità terapeutiche disponibili.			

C.I.103 Protezione dei documenti per uso puramente pediatrico	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1, 2, 3		**IB**
Condizioni			
1° Il medicamento è destinato specificamente ed esclusivamente all'uso pediatrico.			
2° Non è stata ancora accordata una protezione dei documenti per nessun altro medicamento omologato da Swissmedic con lo stesso principio attivo e il medesimo uso pediatrico specifico.			
3° Gli studi presentati per l'omologazione sono conformi al piano di indagine pediatrica approvato ai sensi dell'articolo 54a LATer e tutte le misure relative alla popolazione richiesta nell'ambito del piano di indagine pediatrica sono rispettate.			

C.I.104 Protezione dei dati per medicamenti importanti volti al trattamento di malattie rare (ODS)	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1, 2		**IB**
Condizioni			
1° Swissmedic ha conferito al medicamento lo status di ODS.			
2° Non è stata ancora accordata una protezione dei documenti per nessun altro medicamento omologato da Swissmedic con lo stesso principio attivo e il medesimo uso.			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.4 X. Modifiche concernenti il PMF

X. Modifiche concernenti il PMF	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Tipo IA_{IN} (ai sensi di UE D. PMF/VAMF)	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Tipo IA (ai sensi di UE D. PMF/VAMF)	**1**	**1, 2**	**IA**
c) Tipo IB (ai sensi di UE D. PMF/VAMF)	**1**	**1, 2**	**IB**
d) Tipo II (ai sensi di UE B.V.a.1 PMF/VAMF o D. PMF/VAMF)			
1° Prima inclusione di un nuovo Plasma Master File (ai sensi di UE B.V.a.1.a)	**1**	**1, 2**	**II**
2° Altra modifica di tipo II (ai sensi di UE D. PMF/VAMF)	**1**	**1, 2**	**II**
Condizioni			
1° La presentazione della domanda per una o più modifiche di un PMF avviene in base alla categoria più alta ai sensi della classificazione delle linee guida europee al punto «B.V.a.1 PMF/VAMF» o «D. PMF/VAMF».			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Confronto tra la situazione finora approvata e le modifiche richieste.			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.5 Y. Diverse modifiche concernenti i medicamenti complementari e i medicamenti ai sensi dell'articolo 15 cpv. 1 lett. b LATer

Y.1 Modifica del dossier in forma ridotta	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1**	**IB**
Condizioni			
1° Cfr. Ordinanza sui medicamenti complementari e fitoterapeutici (OMCF).			
Documentazione			
1° Cfr. OMCF allegato 3.			

Y.2 Modifica del dossier di base dell'azienda	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
a) Per medicamenti complementari su HOMANT	**1**	**1**	**IB**
b) Per medicamenti complementari su HOMANT Asia	**1**	**1**	**IB**
c) Per tè singoli, caramelle e pasticche contro la tosse e il mal di gola ai sensi dell'art. 15 cpv. 1 lett. b LATer	**1**	**1**	**IB**
Condizioni			
1° La modifica riguarda un'indicazione fornita nell'ultimo Formulario *Nuova omologazione modifica della procedura di notifica OMCF HMV4*.			
Documentazione			
1° Formulario aggiornato *Nuova omologazione modifica della procedura di notifica OMCF* HMV4.			

Y.3 Modifica del modello di dossier	**Condizioni da soddisfare**	**Documentazione da presentare**	**Tipo**
	1	**1**	**IB**
Condizioni			
1° La modifica riguarda un'indicazione fornita nell'ultimo Formulario *Nuova omologazione modifica della procedura di notifica OMCF HMV4*.			
Documentazione			
1° Formulario aggiornato *Nuova omologazione modifica* della *procedura di notifica OMCF* HMV4.			

Allegato 7
(Art. 22*a*)

1.6 Z. Estensioni dell'omologazione

1.	Modifica del principio attivo:
	a) Sostituzione di un principio attivo chimico con un altro complesso o derivato di sali/esteri (con la stessa azione terapeutica), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.
	b) Sostituzione con un isomero diverso o una diversa miscela di isomeri o sostituzione di una miscela con un isomero isolato (ad es. di un racemato con un unico enantiomero), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.
	c) Sostituzione di un principio attivo biologico con un principio attivo avente una struttura molecolare leggermente differente, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse, a eccezione di: modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza.
	d) Modifica del vettore utilizzato per produrre l'antigene o il materiale di origine, ivi compresa una nuova banca cellulare primaria di fonte differente, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.
	e) Nuovo meccanismo legante o di accoppiamento per i radiofarmaci, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.
	f) Modifica sostanziale del solvente di estrazione o del rapporto tra sostanza a base di erbe e preparato a base di erbe, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.
2.	Modifica relativa al dosaggio, alla forma farmaceutica e alla via di somministrazione:
	a) Modifica della biodisponibilità.
	b) Modifica della farmacocinetica, ad es. cambiamento della velocità di rilascio.
	c) Modifica o aggiunta di un dosaggio.
	d) Modifica o aggiunta di una forma farmaceutica.
	e) Modifica o aggiunta di una via di somministrazione[5].
3.	Non applicabile per medicamenti per uso umano.

[5] Per la somministrazione parenterale è necessario distinguere tra intra-arteriosa, intravenosa, intramuscolare, sottocutanea e altre vie di somministrazione.