

1 Requisiti formali

1.1 Dove trovo le informazioni per presentare correttamente una modifica a Swissmedic?

Le informazioni più importanti sono riportate nelle guide complementari *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*, *Requisiti formali HMV4* (soprattutto il capitolo 3.12) e nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*, consultabili sul sito di Swissmedic.

1.2 Qual è la procedura, se le modifiche di tipo IA/IA_{IN} (*Do and Tell*) non possono essere approvate o corrispondono a un altro tipo (IB o II)? Il richiedente deve revocare la modifica già attuata?

Se è stato presentato il tipo di modifica sbagliato, ciò sarà comunicato mediante decisione incidentale al richiedente, che dovrà perfezionare la notifica della modifica, inoltrando il tipo corretto. Se la modifica non può essere accettata/approvata, in casi rari potrà essere richiesta la revoca della modifica già attuata.

1.3 Le modifiche di tipo IA_{IN} devono essere notificate all'autorità di controllo dei medicinali immediatamente dopo la loro attuazione. Che cosa intende Swissmedic con «immediatamente» (inglese: *immediate notification*)?

Le modifiche di tipo IA_{IN} devono essere notificate a Swissmedic al massimo 1 mese dopo la loro attuazione.

1.4 Cosa succede se presento troppo tardi una modifica di tipo IA o IA_{IN} (rispettivamente solo dopo 12 mesi o 1 mese dall'attuazione)?

In questi casi viene emessa una decisione incidentale. La domanda deve poi essere presentata come modifica di tipo IB. Se prima della presentazione della corrispondente modifica di tipo IA o IA_{IN} si accerta che il termine è stato superato, la domanda deve essere presentata sin dall'inizio come modifica di tipo IB. Pertanto vengono applicate le prescrizioni sugli emolumenti e sulle scadenze delle modifiche di tipo IB.

1.5 Le modifiche di tipo IA o IA_{IN} devono essere già attuate al momento della presentazione della domanda?

Sì. La definizione per il tipo IA/IA_{IN} recita: «modifica minore da notificare successivamente di tipo IA» (OM art. 21). Al momento della presentazione della domanda queste modifiche devono essere state già attuate e la data di implementazione deve riferirsi al passato ed essere indicata necessariamente nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*.

È fatta eccezione per i casi in cui le modifiche di tipo IA e IA_{IN} sono parte di una domanda multipla contenente anche modifiche di altro tipo (tipo IB, tipo II o estensioni dell'omologazione). In questi casi l'attuazione può avvenire solo dopo l'approvazione delle modifiche della domanda multipla e l'indicazione di una data di implementazione non è obbligatoria. Se però la modifica di tipo IA-/IA_{IN} è stata già attuata come parte della domanda multipla, anche in questo caso è richiesta una data di implementazione.

Eventuali prescrizioni divergenti sull'obbligo di indicare la data di implementazione (p.es. non necessaria per A.101, PMF) sono menzionate nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*.

1.6 Com'è definita la data di implementazione (fabbricazione, rilascio)?

Swissmedic si basa sulla definizione fornita dalla EMA nelle sue Q&A.

Implementazione di una modifica della qualità di tipo IA/IA_{IN}: momento in cui l'azienda integra la modifica nel proprio sistema di qualità. A questo proposito, in Svizzera ci si deve attenere a quanto prescritto dallo specifico sistema di qualità nazionale.

Attuazione di una modifica IA/IA_{IN} per i testi dell'informazione sul medicamento e/o delle confezioni: momento del rilascio/dell'approvazione aziendale dei testi rivisti dell'informazione sul medicamento e/o delle confezioni. Anche in questo caso per la Svizzera sono rilevanti le specifiche prescrizioni

nazionali.

La data di implementazione va indicata nel formato «GG.MM.AAA».

1.7 In caso di domanda multipla posso presentare in blocco modifiche riguardanti le sezioni A. (Modifiche regolamentatrici), B. (Modifiche della qualità) e C. (Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza)?

In linea di principio, è possibile inoltrare questo tipo di presentazione con una domanda multipla. È però necessario valutare la ragionevolezza di questo raggruppamento. Swissmedic raccomanda quindi di presentare come domanda multipla esclusivamente quelle domande fra le quali sussiste un nesso nei contenuti

1.8 Nel corso di un anno posso raggruppare tutte le modifiche di tipo IA di un medicamento e presentarle come domanda multipla?

In linea di principio è possibile raggruppare le modifiche di tipo IA per un medicamento e presentarle come domanda multipla, purché siano soddisfatte le condizioni.

Tuttavia, per avere una visione d'insieme ottimale delle modifiche di tipo IA per un medicamento, Swissmedic raccomanda al titolare dell'omologazione di preferire piuttosto una presentazione scaglionata delle modifiche.

1.9 Le modifiche di tipo IA e IA_{IN} devono essere attuate per prime. Come occorre adeguare lo stato delle informazioni nei testi dell'informazione sul medicamento quando cambiano?

Per le modifiche di tipo IA e IA_{IN} che comportano una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento va eventualmente aggiornato lo stato dell'informazione con il mese e l'anno della data di implementazione, attenendosi alle disposizioni del capitolo 2.20 e dell'allegato 1 della guida complementare *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4*.

In proposito è importante considerare che eventuali disposizioni della guida complementare *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4* (capitolo 2.20 e allegato 1) possono prevalere sulla precedente disposizione (p.es. la disposizione che lo stato dell'informazione non va adeguato).

1.10 In caso di modifiche di tipo IB, dopo approvazione della modifica non ricevo i testi approvati dell'informazione sul medicamento. Come va adeguato lo stato dell'informazione per questi testi?

Per le modifiche di tipo IB che comportano una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento va eventualmente adeguato lo stato dell'informazione con il mese e l'anno della presentazione della domanda, attenendosi alle disposizioni del capitolo 2.20 e dell'allegato 1 della guida complementare *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4*.

In proposito è importante considerare che eventuali disposizioni della guida complementare *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4* (capitolo 2.20 e allegato 1) possono prevalere sulla precedente disposizione (p.es. la disposizione che lo stato dell'informazione non va adeguato).

1.11 Può essere concessa una proroga del termine per la risposta a una decisione incidentale/decisione preliminare concernente modifiche di tipo IA, IA_{IN} o IB?

In caso di correzioni, alle aziende non viene concessa la possibilità di una proroga del termine, né per modifiche di tipo IA/IA_{IN} né per quelle di tipo IB. Per entrambi i tipi di modifica sono consentiti per le correzioni al massimo 30 giorni di calendario.

1.12 Nella UE è possibile redigere un «Annual Report» per le modifiche di tipo IA. Vale lo stesso per la Svizzera?

La Svizzera non conosce il concetto di «Annual Report». Il titolare dell'omologazione può però raggruppare tutte le modifiche di tipo IA per un medicamento e presentarle una volta all'anno.

L'importante è che la data di implementazione della modifica di tipo IA «meno recente» non risalga a più di 12 mesi dal momento della notifica (cfr. anche Q&A 1.8).

1.13 Domanda collettiva: cosa si deve presentare riguardo al formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*?

Un formulario composto dalla parte amministrativa (capitoli 1-7) più la modifica richiesta (p.es. B.II.b.1.a «Sito di imballaggio secondario»). Nella parte amministrativa la tabella di cui al capitolo 1 (Informazioni di base) deve essere duplicata e compilata in base alla quantità di numeri di omologazione/medicamenti interessati.

1.14 Il CMDh ha pubblicato raccomandazioni sulla classificazione delle variazioni impreviste. Queste disposizioni valgono anche per Swissmedic? **Revisione del luglio 2019**

Nel processo di categorizzazione di «Altra modifica», Swissmedic tiene conto dell'elenco pubblicato «*CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008*».

1.15 Per le domande di modifica presentate mediante il formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* è necessaria anche una lettera di accompagnamento?

Per le domande di modifica di tipo IA, IA_{IN} e IB Swissmedic non richiede alcuna lettera di accompagnamento, a condizione che non siano necessarie ulteriori informazioni o motivazioni oltre a quelle indicate nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*.

1.16 I termini per l'adeguamento dei testi dell'informazione sul medicamento e/o delle confezioni di preparati in co-marketing dipendono dai termini del preparato di base ai sensi della versione rivista della OOMed (dichiarazione completa)? Dal momento che le modifiche che riguardano i preparati in co-marketing vengono presentate con una domanda di adeguamento del preparato di base, sarebbe in tal modo più facile attuarle.

Sì, i medicinali in co-marketing devono applicare gli adeguamenti alla versione rivista della OOMed (dichiarazione completa) solo dopo che sono stati attuati per il preparato di base.

1.17 Qual è il nome corretto del file eCTD per il formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* (1.2.1 ch-foapplvar-VAR.pdf)? Cosa è previsto per il formulario *Nuova omologazione di medicinali per uso umano HMV4*?

Sia il nome del file eCTD per il formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* che quello per il formulario *Nuova omologazione di medicinali per uso umano HMV4* iniziano con «1.2.1 ch-foapplvar-». Per la parte variabile spetta poi al richiedente generare un nome file ragionevole, che però non dovrebbe essere troppo lungo.

1.18 Se ricevo una decisione incidentale per una modifica di tipo IB e vi rispondo entro 30 giorni, prima di poter considerare approvata la modifica devo prevedere un'attesa di 60 o 70 giorni dal momento della conferma di ricezione?

Se riceve una decisione incidentale a seguito di una carenza formale o di contenuto e ha risposto entro 30 giorni dalla data della conferma di ricezione/*Acceptance of delivery* (in caso di utente del portale) deve attendere per le risposte 60 giorni, prima di poter considerare accettata/approvata la modifica.

1.19 Secondo la guida complementare *Requisiti formali HMV4*, capitolo 2.5.5 Curriculum di esperti, nell'inoltro di *overview* è necessario presentare un curriculum (2.3, 2.4 e 2.5). Come ci si comporta con le modifiche di tipo IA/IA_{IN}? Per quanto ne sappiamo, nella UE per queste modifiche non viene in genere presentato alcun modulo 2. Tuttavia, in Svizzera spesso presentiamo «2.3 *Introduction*» con una breve descrizione della modifica. A questo scopo si deve produrre anche 1.4.1?

Nelle modifiche di tipo IA/IA_{IN} si può rinunciare al curriculum di esperti.

1.20 Per una modifica di tipo IB si deve presentare il modulo 2 (Quality Overall Summary)? Se non è necessario, si può rinunciare anche al modulo 1.4.1 (Information about the expert)?

Se con la modifica di tipo IB il contenuto del precedente modulo 2 non cambia, non è necessario presentare né il modulo 2 né il modulo 1.4.1.

1.21 In una domanda multipla posso presentare il formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* in diversi file pdf?

No, in una domanda multipla tutte le informazioni e le modifiche proposte vanno presentate in un unico file pdf.

1.22 Per modifiche e/o estensioni dell'omologazione devo presentare un formulario per ogni dosaggio di medicamento o un formulario per ogni medicamento/numero di omologazione?

Come fatto finora, si deve presentare un formulario per ciascun medicamento/numero di omologazione e non per ogni dosaggio di medicamento. Questa regola vale anche per altre domande (p.es. rinnovo).

1.23 Le modifiche A.109 *Attuazione di nuovi requisiti ai sensi della versione rivista della OOMed (stato 01.01.2019)* possono essere presentate come domanda collettiva o domanda collettiva multipla? **Novità di luglio 2019**

No. Le modifiche A.109 non possono essere presentate come domande collettive né come domande collettive multiple, perché non soddisfano le prescrizioni ai sensi dell'art. 22b OOMed concernente le domande collettive.

1.24 Sarà possibile attuare la procedura «Do and Tell» o presentare altre modifiche durante l'omologazione di un nuovo prodotto? **Novità di novembre 2019**

Le domande di modifica presentate nell'ambito delle domande di nuova omologazione in corso non vengono registrate come domande separate, ma confluiscono nella valutazione in corso della nuova omologazione. La presentazione di altri documenti durante l'elaborazione di una domanda o la presentazione di una modifica durante una procedura di nuova omologazione in corso può comportare un supplemento di tempo ed ev. un emolumento supplementare (cfr. Guida complementare Termini per le domande di omologazione HMV4, capitolo 1.1: «Tempo aggiuntivo»).

1.25 Cosa succede in caso di domande multiple di tipo IA/IA_{IN} se c'è ancora bisogno di apportare delle correzioni? Tutte le domande saranno quindi elaborate in ritardo? **Novità di novembre 2019**

Tutte le modifiche di una domanda multipla vengono concluse insieme. Se c'è quindi bisogno di correggere solo alcune modifiche della domanda multipla, allora si estende il tempo totale di elaborazione di tutte le modifiche della domanda multipla.

1.26 È possibile elaborare una domanda multipla anche tramite POA o PNP? **Novità di novembre 2019**

No, le domande di modifica elaborate tramite POA o PNP non possono far parte di domande multiple.

1.27 A.101 Adeguamento di un medicamento in co-marketing al relativo preparato di base (p es. in caso di una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione o di una modifica della qualità): in quali casi deve essere presentato un formulario «*Informazioni sul produttore HMV4*» aggiornato? **Novità di maggio 2020**

La presentazione del formulario «*Informazioni sul produttore HMV4*» è necessaria per questo tipo di domanda solo se cambia il sito di imballaggio secondario.

1.28 È possibile richiedere l'aggiunta di un nuovo contenitore (siringa preriempita), presentando una domanda B.II.e.1 b) 2. (tipo II), per un medicamento sterile biologico/immunologico già omologato in flaconcini? **Novità di settembre 2020**

No. Deve essere rispettata la guida complementare Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4, capitolo 9.1, n.5. In questo caso si deve presentare una domanda di estensione dell'omologazione 2. d) «Modifica o aggiunta di una forma farmaceutica», poiché il nuovo contenitore è considerato una nuova forma farmaceutica.

2 Modifiche regolamentatrici

2.1 Dal 01.01.2019 si può presentare la domanda A.109 (attuazione di nuovi requisiti ai sensi della OOMed rivista) nell'ambito di una domanda di modifica della confezione in corso di elaborazione secondo il vecchio tipo di domanda?

No, la domanda A.109 va presentata separatamente.

2.2 Nella presentazione della modifica A.109 (attuazione di nuovi requisiti ai sensi della versione rivista della OOMed, stato 01.01.2019) possono essere presentate modifiche supplementari (p.es. modifiche rilevanti ai fini della sicurezza)?

No, A.109 vale esclusivamente per l'attuazione dei nuovi requisiti ai sensi della versione rivista della OOMed. Nell'ambito di una domanda multipla si possono presentare per un medicamento concreto, oltre ad A.109, ulteriori modifiche in blocco. Tuttavia, modifiche rilevanti ai fini della sicurezza non possono essere parte di domande multiple.

2.3 Per uno dei nostri prodotti desideriamo registrare un'altra confezione di dimensione diversa. Contemporaneamente si intende modificare l'intero design.

La domanda per un'altra confezione di dimensione diversa corrisponde ad A.102: confezione con una dimensione nuova e/o modificata (tipo IB). Possiamo presentare nella stessa domanda (A.102) tutte le confezioni con il nuovo design?

No, la modifica del design di una confezione corrisponde a una modifica A.100 (Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione senza presentazione di dati scientifici) e non può essere trattata con la domanda A.102, dato che questa è riservata solo alla dimensione supplementare della confezione. Si deve quindi presentare una domanda multipla (A.100 e A.102).

2.4 L'attuazione della dichiarazione completa per medicinali in co-marketing deve avvenire come modifica A.101 (Adeguamento di un medicamento in co-marketing al relativo preparato di base) o separatamente (indipendentemente dal preparato di base) come modifica A.109?

L'applicazione della dichiarazione completa per medicinali in co-marketing deve avvenire come modifica A.101 e non separatamente.

2.5 In associazione con la modifica regolamentatrice A.100 (tipo IB) sorge la seguente domanda: il fabbricante di medicinali cambia la propria denominazione. Per i radiofarmaci interessati il produttore di medicinali non viene menzionato sulla confezione/foglietto illustrativo, tranne un'eccezione. Ai fini della radioprotezione vengono utilizzate in tutta Europa per l'imballaggio primario (flaconcini) etichette uniformi, per cui sulle etichette dei flaconcini dei prodotti per la Svizzera viene riportato il logo del produttore di medicinali: finora A, in futuro B. Qual è la procedura corretta per questa modifica del logo?

Secondo la fattispecie descritta, si tratta della modifica regolamentatrice 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) (tipo IA_{IN} e IA a seconda che il rilascio dei lotti sia stato o no effettuato dal rispettivo produttore).

Se nell'ambito di queste modifiche vengono ora adeguati anche i testi dell'informazione sul medicamento e/o delle confezioni, si rende necessaria una modifica separata A.100. Non è necessaria una notifica A.5 per ogni medicamento interessato.

2.6 Si può adeguare, senza notifica a Swissmedic, il design dell'etichetta dell'imballaggio primario (modifica del logo) alla nuova denominazione del produttore di medicinali, non appena ne è stata autorizzata la rispettiva modifica del nome?

Riteniamo che in questo caso la presentazione di una modifica A.100 non sia necessaria. Una A.5 è sufficiente.

2.7 Con la modifica regolamentatrice A.7 (tipo IA) si possono cancellare diversi siti di fabbricazione dalle rubriche «Fabbricazione del prodotto finito», «Confezionamento del medicamento», «Controllo di qualità del medicamento» e «Rilascio delle partite» del formulario *Informazioni sul produttore HMV4*?

Sì, la cancellazione di un sito di produzione che ricorre in diverse rubriche del formulario *Informazioni sul produttore HMV4* può essere presentata come una modifica A.7 (tipo IA).

Va rispettata la formulazione del testo corrispondente (singolare o plurale) della modifica nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*. Nel caso specifico la modifica recita: «Soppressione di siti...» (plurale).

2.8 Per un medicamento in co-marketing desideriamo presentare una modifica di tipo IA_{IN}. Considerato l'obbligo del titolare dell'omologazione del preparato di base di notificare al titolare dell'omologazione del medicamento in co-marketing le modifiche da adottare, quest'ultimo presenta la corrispondente modifica entro 30 giorni dopo l'approvazione per il preparato di base. Questo vuol dire che per i preparati in co-marketing dobbiamo implementare tutti gli adeguamenti dei testi dell'informazione sul medicamento e/o delle confezioni entro questo breve lasso di tempo. Com'è possibile riuscirci? Che cosa si intende con «data di implementazione»? Le informazioni professionali, per esempio, non vengono implementate nel nostro sistema di qualità. E comunque 30 giorni è un termine troppo esiguo per aggiornare tutti gli artwork. Nel formulario sarebbe accettabile l'indicazione «n.a.» alla voce «Data di implementazione»? Oppure una data futura?

Gli adeguamenti per un medicamento in co-marketing al suo preparato di base vanno notificati a Swissmedic mediante la modifica regolamentatrice A.101.

Se vi è associata una modifica del codice d'imballaggio o non sono soddisfatte tutte le condizioni, si tratterebbe di una modifica di tipo IB, altrimenti di tipo IA_{IN}. In entrambi i casi, le modifiche concernenti il medicamento in co-marketing devono essere notificate a Swissmedic entro 30 giorni dall'approvazione delle corrispondenti modifiche riguardanti il preparato di base.

Dal momento che l'implementazione della(e) modifica(e) per il medicamento in co-marketing deve avvenire contestualmente a quella del preparato di base, e questo momento è raramente compreso entro i 30 giorni precedentemente indicati, per le modifiche A.101 b) (tipo IA_{IN}) Swissmedic non richiede la data di implementazione.

2.9 Con quale formulario si deve ora notificare un nuovo campione con parte pubblicitaria? L'eliminazione del buono di sconto nella parte pubblicitaria di un campione già notificato con parte pubblicitaria comporta una nuova notifica?

I campioni devono essere notificati a Swissmedic con il formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* (modifica regolamentatrice A.102).

La parte pubblicitaria dei campioni viene controllata solo nel caso in cui debba essere richiesta un'autorizzazione alla pubblicità (gruppi sensibili: lassativi, anoressizzanti, analgesici, sedativi e sonniferi con potenziale di dipendenza e abuso). L'omologazione del campione va richiesta in modo del tutto normale e la parte pubblicitaria deve essere conforme alle disposizioni legislative in materia di agenti terapeutici.

Visto che Swissmedic non controlla la parte pubblicitaria (con esclusione delle eccezioni sopra menzionate), non ci deve essere presentata alcuna modifica, salvo che non si tratti di un preparato con obbligo di controllo preventivo. È necessario osservare le disposizioni legislative sugli agenti terapeutici (responsabilità personale del titolare dell'omologazione).

2.10 Conformemente alla rispettiva guida complementare, per la modifica del domicilio di un titolare dell'omologazione va presentata una domanda di modifica A.1. Nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* manca tuttavia la rubrica A.1 e inizia con A.2. Dove si trova A.1?

La modifica A.1 è riportata nell'allegato 7 della OOMed. Tuttavia, siccome i titolari dell'omologazione non devono notificare A.1 separatamente, essendo Swissmedic ad occuparsene nell'ambito della

corrispondente domanda di modifica per l'autorizzazione d'esercizio (nome/domicilio AE), A.1 non si trova nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*.

2.11 Una modifica n. 4 precedentemente soggetta all'obbligo di notifica (Adeguamento dei testi dell'informazione professionale e dell'informazione destinata ai pazienti di generici al preparato originale) può essere presentata come A.100, di tipo IB?

No, la modifica sopra menzionata va presentata come C.I.2 a). La domanda va classificata di tipo IA_{IN} o di tipo IB a seconda che le condizioni menzionate nel formulario siano soddisfatte o meno.

2.12 Quale modifica richiede Swissmedic per l'attuazione (modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o delle confezioni) in caso di un medicamento con principio attivo noto senza innovazione dopo scadenza della protezione della documentazione per il medicamento di riferimento? **Novità del luglio 2019**

Si tratta di una modifica C.I.2 a) (rispettivamente di tipo IA_{IN} e IB).

2.13 Una domanda multipla per il preparato di base è stata chiusa con la decisione d'approvazione. Ora devo presentare l'attuazione per il nostro medicamento in co-marketing. È sufficiente presentare una sola domanda? **Novità di novembre 2019**

No, non basta presentare solo una domanda. Per le domande multiple del preparato di base deve essere presentata la domanda di tutte le modifiche (numero uguale) della domanda multipla per il medicamento in co-marketing.

2.14 La procedura ai sensi dell'art. 13 LATer può essere richiesta per le modifiche minime ai sensi dell'art. 21 (tipo IA e IA_{IN}) e dell'art. 22 (tipo IB) OM? **Novità di maggio 2020**

Sì, a condizione che queste modifiche concrete siano trattate in un Assessment Report (AR) dell'autorità di riferimento. Per quanto concerne le domande multiple, tutte le modifiche della domanda multipla devono essere riportate nello stesso AR.

2.15 Nell'ambito dell'attuazione del preparato originale (C.I.2. a) di tipo IA_{IN}), il preparato di base del nostro medicamento in co-marketing è stato caricato sull'AIPS con i testi dell'informazione sul medicamento aggiornati. Questa modifica ha richiesto il preparato di base nell'ambito di una domanda multipla con altre modifiche di tipo II e IB per l'approvazione. Questa domanda multipla non è stata ancora approvata. Possiamo presentare già ora l'attuazione del medicamento in co-marketing per i testi dell'informazione sul medicamento già pubblicati tramite una modifica A.101 b) di tipo IA_{IN}? **Novità di luglio 2020**

No, l'attuazione del medicamento in co-marketing può essere presentata solo se la relativa modifica del preparato di base è stata approvata.

2.16 In caso di medicamento biologico/medicamento di riferimento, la protezione della documentazione per una o più indicazioni è scaduta. Il titolare dell'omologazione del relativo biosimilare intende riprendere tali indicazioni mediante estrapolazione e adeguare di conseguenza i testi dell'informazione sul medicamento riguardanti il biosimilare. Come deve essere presentata esattamente questa modifica? **Novità di luglio 2020**

Dopo la scadenza della protezione della documentazione per il preparato di riferimento, il titolare dell'omologazione presenta una modifica C.I.2 per il suo biosimilare. Se questa modifica include nuovi dati aggiuntivi (p. es. dati sulla comparabilità, risultati di studi clinici ecc.), deve essere presentata una modifica di tipo II: C.I.2 b). Tuttavia, se l'estrapolazione è suffragata da una presa di posizione scientifica che giustifica esplicitamente anche il motivo per cui per il biosimilare non è necessario rilevare ulteriori dati clinici, deve essere presentata una modifica di tipo IB: C.I.2 a).

2.17 Deve essere notificato a Swissmedic tramite domanda un campione che corrisponde alla confezione più piccola omologata? **Novità di gennaio 2022**

No, se il campione corrisponde alla confezione più piccola omologata, spetta al titolare dell'omologazione etichettare correttamente il campione. Swissmedic non entrerà nel merito della presentazione di una domanda A.102 per un tale campione.

2.18 Come deve essere esattamente interpretata la descrizione della modifica A.102 *Confezione con una dimensione nuova e/o modificata*? **Novità di luglio 2022**

Con la domanda A.102 di tipo IB può essere richiesta l'aggiunta di una confezione con una dimensione nuova o la modifica di una dimensione della confezione p. es da 5 a 10 fiale (ossia la confezione da 10 sostituisce la confezione da 5). A tale proposito occorre tener presente che per ogni confezione nuova e/o modificata deve essere presentata una domanda A.102 separata. Più modifiche possono essere inoltrate come domanda multipla.

3 Modifiche della qualità

3.1 Per quanto riguarda la modifica B.III.1, Swissmedic accetta solo uno o anche diversi CEP nell'ambito dello stesso numero di modifica? **Revisione del luglio 2020**

Va rispettata la formulazione del testo corrispondente (singolare o plurale) della modifica nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*. In caso di presentazione di un certificato di conformità alla Farmacopea Europea nuovo o aggiornato si deve presentare una modifica per ogni CEP. Per la cancellazione di un certificato di conformità alla Farmacopea Europea si possono raggruppare diverse cancellazioni in una domanda.

Eccezione: per i certificati TSE di conformità alla Farmacopea Europea per una sostanza ausiliaria (p. es. gelatina) possono essere presentati più CEP nell'ambito dello stesso numero di modifica (B.III.1.b.2 o B.III.1.b.3).

3.2 Si possono presentare come una sola modifica diversi singoli PACMP (Post Approval Change Management Protocol) (B.II.g.2)?

No, ogni singolo PACMP deve essere presentato con una modifica B.II.g.2, riproducendo il modello di modifica B.II.g.2 in più copie.

3.3 Nelle seguenti modifiche minime della composizione di sostanze ausiliarie non vengono indicati nuovi codici d'imballaggio per la confezione pieghevole: colori di stampa nuovi o cambiati (B.II.a.1.a); aggiunta, soppressione o sostituzione di aromatizzanti o coloranti (B.II.a.3.a.1., B.II.a.3.a.2.); adattamenti marginali del tenore di altre sostanze ausiliarie nella composizione quantitativa del prodotto finito (B.II.a.3.b.1.); modifica del peso del rivestimento di forme farmaceutiche solide da assumere per via orale o modifica del peso di involucri di capsule (B.II.a.4.a). Come devo procedere per ricevere comunque nuovi codici d'imballaggio per le confezioni pieghevoli? **Revisione di gennaio 2022**

Se nei casi sopra menzionati il richiedente desidera un nuovo codice d'imballaggio, la modifica può essere presentata come tipo IB. Nella lettera di accompagnamento e nel formulario va menzionato il desiderio di ricevere un nuovo codice d'imballaggio.

3.4 Vogliamo registrare per il nostro medicamento un nuovo produttore del prodotto finito, che sarà responsabile della fabbricazione e dell'imballaggio primario e secondario. Nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* possiamo spuntare contemporaneamente alla sezione B.II.b.1 a) Sito di imballaggio secondario, b) Sito di imballaggio primario ed e) Nuovo sito di fabbricazione?

No. Per ogni modifica si deve compilare un modello B.II.b.1 separato (3 copie del modello B.II.b.1). Le tre modifiche (sito di imballaggio secondario [B.II.b.1.a], sito di imballaggio primario [B.II.b.1.b] e nuovo sito di fabbricazione per medicinali non sterili [B.II.b.1.e]) non devono essere indicate sullo stesso modello.

3.5 Al punto 6 della modifica B.II.b.3 riguardante la documentazione necessaria viene indicata la necessità di una «copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione». Nella UE, questo documento viene accluso come allegato al formulario e non aggiunto nel modulo 3, poiché nell'ambito di tale modifica il modulo 3 non cambia. In quale punto del dossier di modifica deve essere inserita questa copia della specifica approvata nell'eCTD per la Svizzera: nel modulo 1 sotto «dati addizionali» o nel modulo 3.2.P.5.1?

La copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione deve essere inserita nel modulo 1 sotto «dati addizionali».

3.6 Il nostro medicamento contiene un dispositivo medico (inalatore) che ora è trasferito dalla classe I alla classe IIa (in base al nuovo regolamento MDR della UE). Il dispositivo medico rimane invariato. Con quale modifica dobbiamo notificarlo a Swissmedic?

Revisione di novembre 2019

La modifica descritta va presentata come B.IV.1.z. «Altra modifica» (tipo IA).

3.7 In base alla OAT4, il cambio di nome di un fornitore di materiali di imballaggio primario è o non è soggetto a obbligo di notifica? Secondo il formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*, al punto B.II.e.7 va notificata solo la soppressione di un fornitore o la sostituzione/l'aggiunta di un fornitore.

Il cambio del nome di un fornitore di materiali di imballaggio primario deve essere presentato come B.II.e.7.z (tipo IB).

3.8 Desideriamo cancellare un produttore responsabile del rilascio dei lotti e registrarne uno nuovo. L'eliminazione e la nuova registrazione possono essere fatte contemporaneamente?

Per la modifica del rilascio dei lotti c) sono previsti i sottopunti 1., 2. o 3., che iniziano con «Sostituzione o aggiunta di un produttore responsabile del rilascio dei lotti...». «Sostituzione» significa che è possibile richiedere una cancellazione e una nuova registrazione contemporaneamente.

3.9 Vorremmo inoltre registrare anche un produttore per l'imballaggio primario e secondario. Vanno inviate due domande?

L'aggiunta di un sito di fabbricazione per il confezionamento primario e secondario corrisponde a due modifiche: B.II.b.1.a) e B.II.b.1.b).

3.10 Mi potete indicare quale tipo di modifica sarebbe la presentazione di una domanda per una nuova MCB/WCB (Master Cell Bank/Working Cell Bank) per un prodotto biotecnologico ai sensi della OAT4? **Revisione di novembre 2019**

In questo caso si deve distinguere se si tratta della costituzione di una nuova MCB o di una nuova WCB.

- a) Costituzione di una nuova MCB: tipo II, B.I.a.2.c)
- b) Costituzione di una nuova WCB (purché non sia presente un protocollo approvato): tipo IB, B.I.a.2.a)
- c) Costituzione di una nuova WCB (purché sia presente un protocollo approvato nel modulo 3): nessuna domanda.
- d) Costituzione di una nuova WCB e di un nuovo protocollo: tipo II, B.I.a.2.c)

3.11 Ho una domanda riguardante le «modifiche z»: in tutte le modifiche della qualità (capitolo B), è indicata una «modifica z» come ultima delle possibili modifiche. È corretto affermare che nel caso in cui tutte le altre modifiche elencate (p.es. a-k per la modifica B.I.a.1) non siano pertinenti, si è in presenza di una modifica z? In base a quale criterio viene classificata una tale «modifica z», ovvero quando si tratta di modifica di tipo IA, IA_{IN}, IB o di tipo II?

Una modifica può essere presentata come «Altra modifica», qualora non sia riportata nella lista conformemente all'allegato 7 della OOMed (lista delle modifiche ai sensi degli articoli 21-24 OM). Un'«Altra modifica» viene classificata di norma come modifica minore di tipo IB. Se si tratta di una modifica più estesa, sia Swissmedic sia il titolare dell'omologazione possono elevarla a modifica di tipo II.

Nel processo di categorizzazione di «Altra modifica», Swissmedic tiene conto anche della lista pubblicata «CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008». Un'«Altra modifica» può perciò essere presentata come di tipo IA o IA_{IN} solo a condizione che sia classificata allo stesso modo nella lista pubblicata dal CMDh. La domanda presentata deve fare riferimento alla lista «CMDh Recommendation for

classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008», al corrispondente EU Variation Nummer e alla «Date issued».

3.12 Abbiamo la domanda seguente concernente una modifica della qualità per un vaccino che ai sensi delle precedenti disposizioni legislative abbiamo presentato come modifica soggetta all'obbligo di approvazione. Tuttavia, nella UE questa modifica non viene inoltrata, ma solamente notificata all'OMCL:

Virus seed stock changes (aka working virus stock) is used in Drug Substance manufacturing as the starting point for DS manufacture. As such, it is registered as a starting material under 3.2.S.2.3. Only the production and qualification of stock seeds is mentioned there.

In the EU, replacement of a working virus stock does not require regulatory activity when an approved protocol for qualification of new working virus stocks is in place. So we only notify the OMCL about the change in working virus stock, but not the EMA.

Come dobbiamo comportarci in futuro in Svizzera? Una modifica di questo genere deve essere presentata a Swissmedic?

L'utilizzo di un nuovo *working virus stock* che è stato qualificato secondo un protocollo approvato non deve essere notificato a Swissmedic.

3.13 Per il nostro vaccino stagionale omologato vorremmo presentare l'aggiornamento annuale (Annual Update). Con quale tipo di modifica dobbiamo presentarlo? Cambia qualcosa nella scadenza/nelle disposizioni finora valide?

L'aggiornamento annuale (Annual Update) di un vaccino stagionale omologato deve essere presentato come modifica B.I.a.5 del principio attivo di un vaccino stagionale, pre pandemico o pandemico contro l'influenza (tipo II). I documenti corrispondenti dovrebbero essere a disposizione di Swissmedic il più presto possibile. La procedura è analoga a quella usata finora. Se possibile, la domanda viene elaborata con priorità.

Attenzione: questa modifica non deve essere parte di una domanda multipla. Nell'aggiornamento annuale è consentito includere solo modifiche riguardanti i nuovi ceppi.

3.14 Secondo l'EMA o il documento Q&A del CMDh, in caso di modifiche sostanziali in un DMF/modulo 3.2.S aggiornato esiste la possibilità di presentare le singole modifiche come una modifica di tipo II sotto B.I.z. Anche Swissmedic accetta queste modifiche così? **Revisione di luglio 2022**

Sì. Un aggiornamento di un DMF/modulo 3.2.S può essere presentato con la modifica B.I.z «Altra modifica della qualità del principio attivo», tipo II. Tutti i capitoli aggiornati del modulo 3.2.S e tutti i parametri modificati devono essere elencati in modo dettagliato nel confronto «Finora approvato» vs. «Richiesto». Questa modifica di tipo II comporta un emolumento di CHF 5000.– per i medicinali per uso umano (punto 5.4 dell'allegato 1 dell'OEm-Swissmedic). Eventuali spese aggiuntive saranno fatturate.

3.15 L'organismo notificato (notified body) responsabile finora della marcatura CE del nostro dispositivo medico (siringa di plastica) è stato sostituito da un nuovo organismo notificato. Il nuovo certificato è disponibile nel capitolo 3.2.R (Regional Information). Il dispositivo medico rimane invariato. Come deve essere presentata tale modifica? **Novità di novembre 2019**

Questa modifica deve essere presentata come B.IV.1.z di tipo IA.

3.16 Come possono essere inoltrate le modifiche redazionali se il modulo 3 aggiornato consiste esclusivamente in modifiche redazionali e non sono previste modifiche in un prossimo futuro? **Novità di gennaio 2021**

Le modifiche redazionali del modulo 3 possono essere inoltrate come un'«Altra modifica» B.z, tipo IA (cfr. guida complementare Requisiti formali HMV4, capitolo 3.12).

3.17 È possibile eliminare uno o più fornitori/fabbricanti approvati per fiale di vetro o flaconcini di vetro di una forma farmaceutica parenterale tramite una domanda di tipo IA B.II.e.7.a dal capitolo 3.2.P.7 della documentazione della qualità e, di conseguenza, omettere l'indicazione sui fornitori/fabbricanti? **Novità giugno 2021**

Sì, è possibile se le specifiche del contenitore di vetro rimangono invariate. Con la domanda deve essere presentata una motivazione o una conferma che per il preparato in questione non sussiste alcun rischio di incompatibilità tra il preparato e il contenitore di vetro, come può verificarsi, per esempio, in formulazioni con sali di fosfato, citrato, gluconato, tartrato o agenti complessanti come l'EDTA o formulazioni con valori di pH alcalini. Inoltre, occorre confermare che in caso di una futura modifica del fornitore/fabbricante si provvederà a effettuare, di volta in volta, le relative analisi di compatibilità tra preparato e contenitore di vetro, come descritto nella «fabbricazione» del capitolo 3.2.1 della Ph. Eur. «Contenitori di vetro per uso farmaceutico».

3.18 È possibile eliminare uno o più fornitori/fabbricanti approvati per tappi di gomma di una forma farmaceutica parenterale tramite una domanda di tipo IA B.II.e.7.a dal capitolo 3.2.P.7 della documentazione della qualità e, di conseguenza, omettere l'indicazione sui fornitori/fabbricanti? **Novità giugno 2021**

Per i tappi di gomma dei medicinali a somministrazione parenterale, il fabbricante e/o la designazione precisa del tappo con specifica del fabbricante, nonché le specifiche del tappo devono essere indicati nel capitolo 3.2.P.7. I tappi possono presentare le seguenti differenze, che possono influenzare la qualità del prodotto finito:

- trattamento delle superfici (p.es. rivestimento in silicone o teflon);
- tipo di tappo (p.es. gomma butilica), cioè con una composizione qualitativa e quantitativa diversa;
- dimensioni (anche divergenze lievi possono influire sulla tenuta del flaconcino sigillato).

Inoltre, il capitolo 3.2.9 della Ph. Eur. «Tappi di gomma per contenitori destinati a preparati acquosi per uso parenterale, polveri e polveri liofilizzate» riporta quanto segue: «Il fornitore deve garantire al fabbricante del preparato che la composizione dei tappi rimane invariata ed è identica a quella utilizzata per i tappi sottoposti alle verifiche di compatibilità.»

Pertanto, i fabbricanti di tappi di gomma di una forma farmaceutica parenterale possono essere cancellati tramite una domanda di tipo IA B.II.e.7.a dal capitolo 3.2.P.7 solo se nel capitolo 3.2.P.7 è indicato esplicitamente che vengono utilizzati solo tappi alternativi con la stessa composizione qualitativa e quantitativa e con specifiche identiche.

3.19 Come deve essere presentata l'introduzione di un nuovo standard di riferimento per un metodo di prova di un medicamento biologico? **Novità di luglio 2022**

Se viene introdotto un nuovo standard di riferimento secondo i limiti e le condizioni di un protocollo di qualificazione approvato, non occorre presentare alcuna modifica.

Se non è disponibile un protocollo di qualificazione approvato, ma i risultati dei test comparativi possono essere indicati, allo stesso tempo, con il vecchio e il nuovo standard di riferimento, deve essere presentata una modifica B.I.b.2.e o B.II.d.2.d di tipo IB.

Se non è disponibile un protocollo di qualificazione approvato e il nuovo standard di riferimento non può più essere confrontato, allo stesso tempo, con il vecchio standard di riferimento, deve essere presentata una modifica B.I.b.2.d o B.II.d.2.c di tipo II.

4 Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza

4.1 Un antibiotico omologato viene impiegato per il trattamento di infezioni da batteri A, B e C. Studi recenti hanno dimostrato che il medicamento è efficace anche contro il batterio D, ma non lo è più nei confronti del batterio A. Come si configura precisamente questa domanda di modifica?

L'azienda deve proporre le modifiche seguenti nell'ambito di una domanda multipla:

C.I.6.a): aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata per il microrganismo D (tipo II);

C.I.6.b): soppressione di un'indicazione terapeutica per il microrganismo A (tipo IB).

Complessivamente vengono riscossi al massimo gli emolumenti che sarebbero applicati per una nuova omologazione del medicamento.

4.2 Nella UE vi sono nuove raccomandazioni PRAC e, di conseguenza, nuove disposizioni su come vanno adeguati i testi dell'informazione sul medicamento. È possibile presentare questo in Svizzera come C.I.z (Altre modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza)? **Revisione del luglio 2019**

No. A questo scopo va presentata la modifica C.I.4 (tipo II). La PRAC Recommendation e i rispettivi PRAC Minutes sono una documentazione sufficiente. Se presente, va inoltrato anche il PRAC Assessment Report.

4.3 Nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* per una domanda C.I.4 (tipo II) va eseguito un confronto dettagliato del testo «Finora approvato» vs. «Richiesto»? In caso di domande di una certa entità questa procedura potrebbe creare confusione. **Revisione del luglio 2019 (spostato dal capitolo 6)**

In caso di modifiche dei testi dell'informazione sul medicamento, all'indicazione «Finora approvato – Richiesto» Swissmedic richiede quanto segue:

- A.100: indicazione delle rubriche cambiate
- C.I.2: confronto fra lo stato delle informazioni «vecchio» e quello «nuovo»
- C.I.4: indicazione delle rubriche cambiate

Swissmedic riporta ora nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* per le domande rilevanti i dati da indicare in caso di modifica dei testi dell'informazione sul medicamento.

4.4 Per il medicamento o preparato di riferimento sussiste una protezione della documentazione. Posso presentare l'attuazione mediante una domanda C.I.2 secondo l'art. 12 cpv. 2 LATer con 2 anni di anticipo? **Novità di novembre 2019**

No, una domanda di attuazione può essere presentata solo dopo la scadenza della protezione della documentazione del medicamento o preparato di riferimento.

4.5 Oltre alle modifiche menzionate negli studi o nella letteratura scientifica, posso apportare anche modifiche redazionali nell'ambito di una modifica C.I.4 di tipo II o questo deve essere richiesto separatamente utilizzando una modifica A.100 di tipo IB? **Novità di luglio 2020**

È possibile apportare anche altre modifiche redazionali all'interno di una modifica C.I.4 di tipo II. Non è necessario richiedere a tal fine una modifica A.100 di tipo IB.

- 4.6 Per il medicamento di riferimento del mio medicamento con principio attivo noto senza innovazione sono stati pubblicati nuovi testi dell'informazione sul medicamento perché è stata attuata per esempio l'A.109 (attuazione dei requisiti della versione rivista dell'OOMed, dichiarazione completa). Poiché sono state apportate solo modifiche specifiche per il preparato che non riguardano il mio medicamento, per me cambia solo lo stato dell'informazione. Posso modificare questo punto direttamente o devo inoltrare una domanda C.I.2? **Revisione di gennaio 2022****

In questo caso non occorre presentare una domanda. Lo stato dell'informazione può essere adeguato direttamente.

- 4.7 Un medicamento è stato omologato come BWS senza innovazione in base a un medicamento di riferimento che nel frattempo non è più omologato. È possibile, in ottemperanza dell'art. 28 OM, riprendere i testi dell'informazione sul medicamento in un altro BWS senza innovazione, che ha testi nuovi? Se sì, con quale modifica deve essere presentata l'attuazione? **Revisione del settembre 2021****

Se il medicamento di riferimento non è più omologato, i titolari dell'omologazione di BWS senza innovazione ancora omologati, sono tenuti in linea di principio ad aggiornare loro stessi i testi dell'informazione sul medicamento, in modo che corrispondano all'attuale stato della scienza e della tecnica. Tuttavia, è anche possibile riprendere i testi dell'informazione sul medicamento in un altro BWS senza innovazione, se questo dispone di testi nuovi.

Questa prima attuazione deve essere presentata come C.I.2 a), tipo IB.

Se in futuro i testi saranno sempre adattati allo stesso BWS senza innovazione, le seguenti domande possono essere presentate come tipo IA_{IN}, a patto che le condizioni in base al formulario Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4 siano soddisfatte.

- 4.8 Per il preparato originale sono state effettuate consecutivamente diverse modifiche dell'informazione sul medicamento ed è stato inserito uno stato dell'informazione differente per ciascuna modifica. Nell'ambito dell'attuazione del preparato originale è possibile raggruppare più modifiche in una domanda C.I.2 a)? **Novità di gennaio 2022****

No. Ai sensi dell'art. 28 OM, il titolare dell'omologazione è tenuto ad adeguare costantemente e spontaneamente l'informazione sul medicamento e a notificare tempestivamente l'adeguamento a Swissmedic. Nel caso del preparato originale occorre presentare una domanda C.I.2 a) per ogni modifica dell'informazione sul medicamento, ossia per ogni stato dell'informazione. Se le modifiche del preparato originale devono essere effettuate consecutivamente in breve tempo, si può anche presentare una domanda multipla con più modifiche C.I.2 a). Tuttavia, occorre accertarsi che il termine non superi 1 mese dalla data di implementazione per la prima domanda di tipo IA_{IN}.

5 Modifiche riguardanti il PMF (Plasma Master File), capitolo X

5.1 Come vanno presentati gli aggiornamenti annuali (Annual Update) del PMF conformemente alla versione rivista della LATer (LATer2/OAT4)? **Revisione del luglio 2019**

Gli aggiornamenti annuali del PMF di medicinali omologati devono essere presentati ogni anno a Swissmedic, come condizione per l'omologazione, con una lettera di accompagnamento (senza formulario aggiuntivo). Le modifiche del PMF vanno notificate a Swissmedic con il formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* o presentate come domanda per l'approvazione. L'aggiornamento annuale del PMF (come adempimento di una condizione per l'omologazione) e le modifiche relative a questo PMF possono essere presentate contemporaneamente (in questo caso viene trattato come una domanda multipla).

Per distinguere meglio il «solo aggiornamento annuale del PMF» da una combinazione «aggiornamento annuale del PMF e una o più modifiche del PMF» chiediamo che le aziende inseriscano nella lettera di accompagnamento le seguenti precisazioni:

- all'aggiornamento annuale **non** sono associate modifiche *oppure*
- all'aggiornamento annuale sono associate **anche** modifiche del PMF.*

Se l'aggiornamento annuale del PMF è associato a una o più modifiche del PMF, Swissmedic richiede una lettera di accompagnamento in cui vi si fa riferimento (cfr. sopra), il corrispondente formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* compilato e l'aggiornamento annuale del PMF.

Una pubblicazione corrispondente può essere consultata nello Swissmedic Journal 09/2018 (pagina 826).

* Con corrispondente evidenziazione nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*

5.2 Come comunicato da Swissmedic, con la nuova LATer si persegue un'armonizzazione delle modifiche con le «variations» della UE. Fino a che punto è prevista questa armonizzazione per la presentazione dell'aggiornamento annuale del PMF?

In linea di principio, Swissmedic non prevede per il PMF alcuna armonizzazione con le disposizioni della UE.

5.3 Anche in Svizzera sarà adottata la classificazione speciale D2-D23 del PMF?

Indirettamente sì, perché viene effettuato un «raggruppamento» in base alla categoria più elevata, tenendo conto delle classificazioni del PMF conformemente a D2-D23 (cfr. allegato 7 della OOMed capitolo X. Modifiche riguardanti il PMF).

Per ciascun PMF la domanda viene inoltrata per una o più modifiche del PMF in base alla categoria più elevata (tipo II, IB, IA/IA_{IN}) secondo la classificazione della linea guida europea (Guideline on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation [EC] No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures) al punto «B.V.a.1 PMF / VAMF» ovvero «D. PMF / VAMF».

Esempio 1: vengono presentate insieme due modifiche di tipo IA e una modifica di tipo II. Tutte e tre le modifiche vanno presentate come domanda di tipo II.

Esempio 2: vengono presentate insieme quattro modifiche di tipo IB. Tutte e quattro le modifiche vanno presentate come domanda di tipo IB.

5.4 Ci sarà un PMF registrato centralmente?

No, Swissmedic non è integrata nel processo di certificazione europeo del PMF.

5.5 Fino a che punto troverà applicazione il cosiddetto «second step»?

Non sarà utilizzato. Swissmedic non ha alcun accesso al PMF registrato centralmente nella UE.

6 Estensioni dell'omologazione

6.1 Per una soluzione iniettabile già omologata occorre notificare un ulteriore dosaggio (più elevato), inclusi i dati clinici. Se tutto il resto rimane immutato, supponiamo che questa procedura equivalga a un'estensione dell'omologazione e che il nuovo dosaggio possa essere immesso in commercio con lo stesso nome commerciale (con indicazione del dosaggio in mg/ml accanto al nome del preparato, per evitare di confondere i dosaggi).

a) La supposizione è corretta?

b) Il nuovo dosaggio riceverebbe quindi anche un nuovo numero di omologazione o solo un altro codice d'imballaggio?

c) Come sarebbe la situazione, nel caso in cui vengano sostituite 2 sostanze ausiliarie nella soluzione iniettabile? Sarebbe ancora una «line extension» e si potrebbe mantenere il nome del preparato (con l'aggiunta del dosaggio sopra indicata)? Verrebbe assegnato in questo caso un nuovo numero di omologazione?

a) Sì, la supposizione è corretta. Un dosaggio aggiuntivo (più elevato) corrisponde a un'estensione dell'omologazione 2.c) e può essere immesso in commercio con lo stesso nome commerciale, con integrazione del dosaggio in mg/ml.

b) Con il nuovo dosaggio viene assegnato un nuovo numero di dosaggio (ex sequenza) e, di conseguenza, nuovi codici d'imballaggio per le nuove confezioni (cfr. guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*, capitolo 9.2).

c) In generale si può affermare che un nuovo (numero di) dosaggio viene assegnato entro lo stesso numero di omologazione, a condizione che non si prevedano effetti su efficacia, interazioni, assorbimento ecc. Tuttavia, a questa domanda non può essere data una risposta definitiva, perché le informazioni disponibili sono troppo scarse.

6.2 È consentito presentare un'estensione dell'omologazione (p.es. integrazione della forma farmaceutica), quando non è ancora conclusa la prima procedura di omologazione (prima forma farmaceutica)? Si deve attendere la disposizione dell'omologazione o il preavviso?

Un'estensione dell'omologazione che comporta un nuovo numero di omologazione (ai sensi della guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*, capitolo 9, p.es. una nuova forma farmaceutica) può essere presentata in qualsiasi momento.

Estensioni dell'omologazione che non comportano un nuovo numero di omologazione (p.es. nuovo dosaggio in caso di forme solide e semisolide) possono essere presentate nell'ambito della procedura in corso per la prima omologazione (inoltre di documenti supplementari con possibile posticipazione della prima omologazione). In alternativa, si può presentare la domanda a conclusione della procedura per la prima omologazione.

6.3 Una domanda di estensione dell'omologazione deve essere presentata nello stesso eCTD (con nuova sequenza) o si può presentare anche un nuovo eCTD (con seq. 0000)?

Una seq. 0000 può essere presentata esclusivamente se viene avviato un nuovo eCTD Lifecycle. Questo caso si verifica quando per un preparato esistente si passa da eDok/Carta (con/senza baseline) a eCTD, oppure in caso di nuove notifiche. In caso di estensioni dell'omologazione, Swissmedic raccomanda di lavorare con il Lifecycle esistente e p.es. integrare la nuova forma farmaceutica nel Lifecycle esistente. Se con una estensione dell'omologazione occorre avviare un nuovo Lifecycle, è necessario prima consultare assolutamente il Case Management o l'Operational Support Services.

7 Altre domande

7.1 La Svizzera segue ora ampiamente la classificazione UE delle CMC Post-Approval Changes. Le Q&A pubblicate dalla UE valgono anche per la Svizzera? **Revisione del luglio 2019**

No. Per la classificazione delle modifiche e le modalità della loro presentazione Swissmedic si basa sulle direttive pertinenti, in particolare sul regolamento (CE) n. 1234/2008 e sulle direttive della Commissione Europea che vi fanno riferimento (cfr. in proposito l'art. 25, cpv. 1 dell'ordinanza sui medicinali [OM RS 812.212.21]).

7.2 I medicinali declassati da C a D possono essere ancora consegnati, entro i termini transitori, alle drogherie con le confezioni vecchie (contrassegno/vignetta precedente)?

Sì, durante i termini transitori pubblicati i medicinali possono essere inviati alle drogherie ancora con i vecchi elementi della confezione (vignetta C). La disposizione non vale per i medicinali che ora devono riportare un'avvertenza sulla confezione.

7.3 Dopo inoltro delle domande attraverso il portale eGOV o aggiornamento ad opera di Swissmedic, i titolari delle omologazioni ricevevano finora una mail di conferma automatica. Questa procedura rimane invariata o cambia qualcosa in proposito?

La conferma automatica via e-mail permane invariata.

7.4 Come viene trattato (quale tipo di modifica), conformemente alle nuove ordinanze, il trasferimento di un'omologazione esistente a un nuovo titolare dell'omologazione? Il trasferimento deve continuare ad essere richiesto dal futuro titolare dell'omologazione? È ora valido anche il termine di 30 giorni come nell'UE? Che costi comporta?

Analogamente alla classificazione dell'UE, anche in Svizzera i trasferimenti delle omologazioni non sono considerati modifiche, ma vengono classificati come «Altre/Other» domande. Come in passato, spetta al futuro titolare dell'omologazione presentare la domanda a Swissmedic almeno 3 mesi prima del termine di trasferimento programmato. Informazioni più precise sono riportate nella guida complementare *Trasferimento dell'omologazione HMV4*.

7.5 Per aumentare la sicurezza dei pazienti è consentito inserire nel foglietto illustrativo l'indicazione «L'ultima versione approvata di questo foglietto illustrativo è pubblicata sul sito web www.swissmedicinfo.ch»?

La frase proposta **non** deve essere inserita nei foglietti illustrativi. Tra i motivi vi è il passaggio della responsabilità della pubblicazione da Swissmedic a una «istituzione con forma di fondazione» (refdata) e il fatto che il testo nella rubrica 16 dell'informazione destinata ai pazienti è predefinito obbligatoriamente ai sensi della OOMed e non consente alcuna integrazione.

7.6 Con la LATer rivista/OAT4 si possono presentare diverse modifiche dello stesso tipo o di tipi differenti (IA, IB, II), raggruppate in una domanda multipla. Tutte le modifiche vengono valutate e concluse contemporaneamente. La durata della procedura dipende dal termine più lungo della domanda multipla. Ora abbiamo notato, ritenendolo fondamentalmente corretto, che nel portale di Swissmedic viene indicato, per una domanda multipla, solo un ID-domanda. La domanda viene contrassegnata con le categorie delle modifiche presentate. Tuttavia, secondo noi genera un po' di confusione il fatto che nell'Application Tracking non sia evidente che non si tratta solo della modifica menzionata, bensì di una domanda multipla con diversi tipi di modifica. È previsto che nel portale, alla voce «Application Type», possa essere in futuro indicato p.es. anche «Collective Application»? **Revisione di luglio 2022**

Il portale Swissmedic è stato adeguato e, in caso di domande multiple, sotto la voce *Application Type* sono visibili tutte le modifiche apportate alla domanda multipla.

7.7 Nella UE, prima della presentazione ci avvaliamo della possibilità di inoltrare una richiesta di classificazione vincolante, al fine di assicurare che l'EMA accetterà le classificazioni che si discostano dalle linee guida. Possiamo presentare anche a Swissmedic la classificazione delle modifiche accettata dalla EMA? **Novità del luglio 2019**

Per la classificazione delle modifiche e le modalità della loro presentazione Swissmedic si basa sulle pertinenti direttive comunemente consultabili, in particolare sul regolamento (CE) n. 1234/2008 e sulle direttive della Commissione Europea che vi fanno riferimento (cfr. in proposito l'art. 25, cpv. 1 dell'ordinanza sui medicinali [OM RS 812.212.21]). Nelle domande che vengono presentate a Swissmedic non possono essere invece considerate le convenzioni individuali che l'EMA o un'autorità nazionale ha stipulato bilateralmente con singoli titolari delle omologazioni.

7.8 Un preparato è stato omologato con un solo dosaggio. Per questo preparato vorremmo richiedere ora l'inserimento di altri due dosaggi. Inoltre, per entrambi i nuovi dosaggi vorremmo richiedere l'inserimento di una nuova indicazione e una nuova via di somministrazione. Che cosa devo richiedere esattamente? **Novità di novembre 2019**

In questo caso occorre presentare due volte la domanda di estensione dell'omologazione 2.c) «Modifica o aggiunta di un dosaggio». In questa richiesta vengono sussunte la nuova indicazione e la nuova via di somministrazione (cfr. anche 7.14).

7.9 Per un preparato già omologato vorremmo richiedere l'inserimento di una nuova forma farmaceutica. Le compresse sono attualmente omologate con diversi dosaggi e ora si deve registrare una soluzione iniettabile con due nuovi dosaggi. Che cosa devo richiedere esattamente? **Novità di novembre 2019**

In questo caso si deve presentare una domanda di estensione dell'omologazione 2.d) «Modifica o aggiunta di una forma farmaceutica». I nuovi dosaggi e la nuova via di somministrazione sono sussunti sotto la nuova forma farmaceutica 2.d).

7.10 I costi di modifica di un prodotto si limitano ai costi di omologazione di questo prodotto? **Novità di novembre 2019**

Si.

7.11 Fornire una definizione/differenziazione precisa tra «estensione dell'omologazione» ed «estensione dell'indicazione» **Novità di novembre 2019**

Con estensioni dell'omologazione si intendono le estensioni dell'UE e sono descritte nel capitolo 1.6 «Estensioni dell'omologazione» dell'allegato 7 dell'OOMed. Le estensioni dell'indicazione sono considerate modifiche di tipo II.

7.12 Cosa devo presentare se voglio rinunciare a un medicamento che ha un'informazione professionale collettiva con altri medicinali ancora omologati? **Novità di novembre 2019**

Oltre alla rinuncia al medicamento deve essere presentata la domanda di modifica C.I.7 a) «Soppressione di una forma farmaceutica», tipo IB per gli altri medicinali dell'informazione professionale collettiva.

Occorre tener presente che con la domanda di rinuncia a un preparato non si apporta una modifica secondo il formulario «Modifiche ed estensioni dell'omologazione» e quindi non è possibile elaborare una domanda multipla.

7.13 Che cosa devo presentare se desidero rinunciare a un dosaggio per un medicamento? **Novità di novembre 2019**

Indipendentemente dall'esistenza o meno di un'informazione professionale collettiva con altri medicinali, deve essere presentata la domanda di rinuncia a un dosaggio C.I.7 b) «Soppressione di un dosaggio», tipo IB.

7.14 Un preparato è stato omologato con un solo dosaggio. Per questo preparato vorremmo richiedere ora l'inserimento di un nuovo dosaggio. Inoltre, vorremmo richiedere una nuova indicazione sia per il nuovo dosaggio sia per il dosaggio già omologato. Che cosa devo richiedere esattamente? **Novità di settembre 2021**

Oltre all'estensione dell'omologazione 2.c) «Modifica o aggiunta di un dosaggio» deve essere presentata anche una domanda di tipo II – C.I.6 a) «Aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata» (cfr. anche 7.8).