

Contents

1	Definizioni, termini, abbreviazioni	3
1.1	Definizioni.....	3
1.1.1	Medicamenti fitoterapeutici.....	3
1.1.2	Medicamenti fitoterapeutici con nuovo principio attivo.....	3
1.1.3	Medicamento di confronto.....	3
1.1.4	Equivalenza terapeutica.....	3
1.1.5	Equivalenza farmaceutica.....	3
1.2	Abbreviazioni.....	4
2	Introduzione e obiettivi	4
3	Campo di applicazione	4
4	Basi giuridiche	5
5	Requisiti generali e principi per la valutazione	6
5.1	Principi generali.....	6
5.1.1	Requisiti del materiale empirico scientifico addotto.....	6
5.1.2	Dati di nuova acquisizione in corso di domanda.....	7
5.1.3	Requisiti per la dichiarazione.....	7
5.1.4	Requisiti dell'informazione sul medicamento.....	9
5.1.5	Requisiti della confezione.....	10
5.1.6	Requisiti dopo avvenuta omologazione.....	10
5.1.7	Requisiti della documentazione.....	10
5.2	Domande di omologazione per combinazioni fisse di medicinali.....	10
5.3	Scadenze.....	10
5.4	Emolumenti.....	11
6	Procedura di omologazione ordinaria	11
6.1	Principi generali.....	11
6.1.1	Requisiti concernenti la sperimentazione del medicamento in fasce d'età speciali.....	11
6.1.2	Protezione dei documenti.....	11
6.2	Documenti amministrativi (modulo 1).....	11
6.2.1	Environmental Risk Assessment (ERA, modulo 1.6).....	11
6.3	Panoramiche e sintesi (modulo 2).....	11
6.3.1	Quality Overall Summary (modulo 2.3).....	11
6.3.2	Nonclinical Overview (modulo 2.4).....	11
6.3.3	Clinical Overview (modulo 2.5).....	12
6.3.4	Nonclinical Summary (modulo 2.6).....	13
6.3.5	Clinical Summary (modulo 2.7).....	13
6.4	Quality (modulo 3).....	13
6.4.1	Informazioni generali.....	13
6.4.2	Documentazione della qualità del principio attivo (modulo 3.2.S).....	13

6.4.3	Documentazione della qualità del prodotto finito (modulo 3.2.P).....	15
6.4.4	Adventitious Agents Safety Evaluation (modulo 3.2.A.2)	16
6.5	Documentazione non clinica (modulo 4)	16
6.6	Documentazione clinica (modulo 5).....	16
7	Procedura di omologazione semplificata	17
7.1	Principi generali	17
7.1.1	Domande di omologazione per medicinali fitoterapeutici con principio attivo noto	17
7.1.2	Domande di omologazione di medicinali fitoterapeutici con well established use	17
7.1.3	Domande di omologazione per medicinali fitoterapeutici di utilizzo tradizionale.....	18
7.1.4	Dimostrazione della comparabilità	18
7.1.5	Combinazioni fisse di medicinali.....	18
7.1.6	Protezione dei documenti	19
7.2	Documenti amministrativi (modulo 1).....	19
7.3	Panoramiche e sintesi (modulo 2)	19
7.3.1	Quality Overall Summary (modulo 2.3)	19
7.3.2	Nonclinical Overview (modulo 2.4).....	19
7.3.3	Clinical Overview (modulo 2.5)	19
7.3.4	Nonclinical Summary (modulo 2.6)	20
7.3.5	Clinical Summary (modulo 2.7).....	20
7.4	Quality (modulo 3)	21
7.5	Documentazione non clinica (modulo 4)	21
7.6	Documentazione clinica (modulo 5).....	21
8	Allegati	22
8.1	Direttive internazionali generali.....	22
8.2	Direttive in materia di qualità.....	22
8.3	Direttive non cliniche	22
8.4	Direttive cliniche	22
9	Sintesi dei requisiti per i moduli da 2 a 5.....	23
9.1	Requisiti di una domanda di omologazione con procedura ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer	23
9.2	Requisiti di una domanda di omologazione con procedura semplificata ai sensi dell'art. 14 lett. cbis LATer.....	23
9.2.1	Medicinali fitoterapeutici con principio attivo noto	23
9.2.2	Medicinali fitoterapeutici con well established use	23
9.2.3	Medicinali fitoterapeutici di utilizzo tradizionale.....	23
9.3	Requisiti della domanda per una nuova combinazione fissa di medicinali	24
9.3.1	Nuova combinazione fissa di medicinali (senza riferimento all'uso tradizionale).....	24
	Requisiti qualitativi	24
9.3.2	Nuova combinazione fissa di medicinali con riferimento all'uso tradizionale	24

Change history

Version	Valid and binding as of	Description, comments (by author)	Author's initials
3.0	05.12.2020	Adeguamento del campo di applicazione, integrazione degli esempi nel capitolo 5.1.3 Requisiti per la dichiarazione e precisazione dei requisiti per le combinazioni fisse di medicinali (capitolo 9.3)	rin
2.0	24.10.2019	Capitolo 5.1.3 Requisiti per la dichiarazione integrati e specificati.	rin
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	rin

1 Definizioni, termini, abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Medicinali fitoterapeutici

I medicinali fitoterapeutici sono medicinali con menzione delle indicazioni i cui principi attivi consistono esclusivamente di una o più sostanze vegetali o preparazioni vegetali e che non rientrano nella categoria dei medicinali complementari (art. 4 cpv. 1 lett. a_{quinquies} LATer).

Non sono considerati medicinali fitoterapeutici:

i medicinali con sostanze pure isolate a partire da vegetali come principio attivo (come ad es. l'atropina o la digossina)

i medicinali con principi attivi sintetici o parzialmente sintetici, anche se sintetizzati a partire da materie prime digitali (come ad es. la codeina, la troxerutina e il mentolo)

i medicinali che contengono, come principi attivi, vitamine o sostanze minerali aggiunte

1.1.2 Medicinali fitoterapeutici con nuovo principio attivo

Una sostanza vegetale o una preparazione vegetale sono considerate come nuovo principio attivo se non sono (state) contenute in nessun medicinale omologato da Swissmedic¹ nel quadro di una procedura ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer.

1.1.3 Medicinale di confronto

Per medicinale di confronto si intende un medicinale preso coi fitoterapeutici come riferimento nel quadro della procedura di omologazione semplificata di un medicinale fitoterapeutico.

1.1.4 Equivalenza terapeutica

Con equivalenza terapeutica si intende un profilo di efficacia e di sicurezza identico (entro determinati limiti) di due medicinali. La dimostrazione dell'equivalenza è realizzata nell'ambito di studi clinici, dietro utilizzo di disegni degli studi adeguati e delle procedure metodologiche corrispondenti.

1.1.5 Equivalenza farmaceutica

I medicinali fitoterapeutici sono equivalenti dal punto di vista farmaceutico quando contengono una dose comparabile di un principio attivo vegetale paragonabile a quello di un altro medicinale, vengono somministrati attraverso la stessa via di somministrazione e ci sono evidenze del fatto che il rilascio e la distribuzione del principio attivo nell'organismo siano paragonabili a quelle dell'altro medicinale.

¹ L'omologazione da parte di Swissmedic deve essere equiparata a una registrazione da parte dell'Ufficio intercantionale di controllo dei medicinali (UICM/IKS).

1.2 Abbreviazioni

All.	Allegato
Art.	Articolo
CEP	Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use dell'EMA
Cpv.	Capoverso
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use dell'EMA
D/ERR	Rapporto droga/estratto
DMF	Drug Master File
EMA	European Medicines Agency
ERA	Environmental Risk Assessment
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products dell'EMA
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
Lett.	Lettera
n.	Numero
NO(A)EL.	No Observed (Adverse) Effect Level
OMCF	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 7 settembre 2018 concernente l'omologazione semplificata di medicinali complementari e fitoterapeutici (RS 812.212.24)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (RS 812.212.22)
OOSM	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (RS 812.212.23)
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

2 Introduzione e obiettivi

Questa guida complementare descrive i requisiti della documentazione da presentare per la domanda di omologazione di medicinali fitoterapeutici. Questa guida complementare è da considerarsi come un'istruzione che si rivolge agli organi amministrativi e che pertanto non definisce direttamente diritti e doveri di soggetti privati. Swissmedic si serve di questa guida complementare in primo luogo come strumento ausiliario per applicare le disposizioni legali relative all'omologazione in modo unitario e nel rispetto dell'equità giuridica. Mediante pubblicazione della guida complementare si intende chiarire a soggetti terzi quali siano i requisiti da soddisfare nel rispetto della prassi di Swissmedic.

3 Campo di applicazione

La presente guida complementare si applica alla nuova omologazione di medicinali fitoterapeutici ai sensi dell'art. 4 cpv. 1 lett. *aquinquies* LATer.

Per le estensioni dell'omologazione e le domande di modifiche per i medicinali fitoterapeutici vale la Guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*.

Per rinnovi e rinunce all'omologazione di medicinali fitoterapeutici vale la Guida complementare *Rinnovo e rinuncia all'omologazione e cambiamento di stato tra omologazione principale e omologazione all'esportazione HMV4*.

I requisiti descritti nel capitolo «Requisiti per la dichiarazione» si applicano anche ad altre categorie di medicinali purché venga inserito un riferimento nella relativa guida complementare.

4 Basi giuridiche

La procedura di omologazione dei medicinali fitoterapeutici si basa in particolare sulle seguenti norme:

Legge sugli agenti terapeutici (LATer)

Art. 10	Presupposti per l'omologazione
Art. 11	Domanda di omologazione
Art. 14 cpv. 1 lett. Cbis	Procedura di omologazione semplificata
Art. 14a cpv. 1 lett. e	Domanda di omologazione con procedura semplificata

Ordinanza per l'omologazione di medicinali (OOMed)

Art. 2	Condizioni generali
Art. 3	Documentazione sugli esami analitici, chimici e farmaceutici
Art. 4	Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici
Art. 5	Documentazione sugli esami clinici
Art. 6	Requisiti particolari concernenti combinazioni fisse di medicinali
Art. 7	Documentazione sugli esami analitici, chimici e farmaceutici (medicinali per uso veterinario)
Art. 8	Documentazione sulla non nocività (medicinali per uso veterinario)
Art. 9	Documentazione supplementare sulla non nocività e sui residui nell'ambito di analisi su animali da reddito
Art. 10	Ammissibilità delle sostanze farmacologicamente attive e proposta dei termini d'attesa
Art. 11	Documentazione sugli esami preclinici e clinici (medicinali per uso veterinario)

Ordinanza sui medicinali complementari e fitoterapeutici (OMCF)

Art. 5	Principio dell'omologazione semplificata
Art. 6	Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici
Art. 7	Prova dell'efficacia terapeutica e della sicurezza
Art. 9	Documentazione analitica, chimica e farmaceutica
Art. 10	Documentazione tossicologica e farmacologica
Art. 11	Documentazione clinica

5 Requisiti generali e principi per la valutazione

5.1 Principi generali

Per l'esame dei documenti della domanda indicati nella presente guida complementare, Swissmedic usa, come basi di valutazione che esprimono l'attuale stato della scienza e della tecnica, le versioni di volta in volta aggiornate:

- della farmacopea
- delle direttive (Guidelines) dell'International Council of Harmonisation (ICH) e/o VICH, del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) europeo del Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) europeo del Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) europeo
- delle monografie dell'UE sulle erbe (European Union herbal monograph) e degli elenchi di piante dell'UE (European Union list entry) pubblicate dall'Unione europea (UE)

Prima della presentazione della domanda, il richiedente può avvalersi della consulenza scientifica di Swissmedic, al fine di chiarire eventuali dubbi (Scientific Advice Meeting). Tuttavia, tale consulenza non anticipa l'esame del dossier da parte di Swissmedic.

5.1.1 Requisiti del materiale empirico scientifico addotto

Se il richiedente fa riferimento a materiali empirici scientifici pubblicamente accessibili, tali materiali devono fare riferimento al principio attivo vegetale e all'indicazione proposta ed essere caratterizzati da una ricchezza di dettagli sufficiente alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza.

La forza probatoria del materiale empirico scientifico dipende soprattutto dalla qualità e dall'entità del materiale e dalla coerenza delle affermazioni che ne sono fatte derivare.

Le seguenti caratteristiche di qualità fungono da direttive per la valutazione:

- l'esposizione dei criteri di scelta della rassegna bibliografica (strategia di ricerca, elenco delle banche dati e dei fornitori di servizi consultati) è trasparente e comprensibile
- nell'analisi sono inclusi sia i risultati vantaggiosi, sia quelli meno vantaggiosi; i risultati contrastanti sono discussi
- le pubblicazioni citate – generalmente testi integrali delle pubblicazioni originali – corrispondono allo stato attuale della scienza e della tecnica e sono state prevalentemente pubblicate su riviste specializzate periziate da esperti (peer-reviewed)
- dagli studi citati emerge come le prove siano state svolte in conformità ai requisiti di GCP/GLP; le pubblicazioni sono sufficientemente dettagliate da permettere di estrapolare con sufficiente sicurezza i risultati relativi al medicamento notificato
- i risultati di eventuali studi epidemiologici (spec. quelli con disegno comparativo) sono stati presentati a integrazione dei dati degli studi clinici controllati pubblicati; l'applicabilità dei dati caratteristici essenziali (ad es. preparato utilizzato, indicazione rivendicata, dosaggio, forma farmaceutica, posologia consigliata, via di somministrazione) al medicamento oggetto di notifica è dimostrata
- qualora si faccia riferimento alle monografie dell'UE sulle erbe e/o agli Assessment Report allo stato aggiornato delle conoscenze, Swissmedic rinuncia alla presentazione della letteratura originale alla base delle affermazioni fatte, ma si riserva la facoltà di richiederla laddove necessario
- le pubblicazioni scientifiche e i dati della letteratura vengono prodotti in versione integrale, vale a dire non solo come abstract, e sono referenziati

Se sono trascorsi più di 12 mesi tra la ricerca e la data di presentazione della richiesta di omologazione, ci si attende un supplemento che aggiorni il documento principale o l'indicazione dei motivi per cui non sono stati inclusi dati e risultati più recenti.

5.1.2 Dati di nuova acquisizione in corso di domanda

I nuovi dati su efficacia e sicurezza inerenti alla domanda notificata vanno inviati in maniera costante e spontanea, integrando la documentazione di conseguenza. Tuttavia, non si deve trattare di invii tardivi di integrazioni di un dossier già presentato (una cosiddetta «rolling submission»). Pertanto, nella parte relativa alla qualità possono essere inviati successivamente solo dati di stabilità a lungo termine o dati di convalida provenienti dalla produzione.

I dati sugli studi clinici che non sono stati ancora finalizzati prima della presentazione della domanda, sebbene fosse già prevedibile la conclusione dello studio, non vengono riconosciuti come invii postumi di «dati di nuova acquisizione in corso di domanda». Tali invii postumi, che rendono necessaria una nuova valutazione, comporteranno di regola tempi di lavoro supplementari e l'eventuale fatturazione di spese supplementari. (Cfr. anche la guida complementare *Termini per le domande di omologazione* HMV4)

5.1.3 Requisiti per la dichiarazione

I requisiti per la dichiarazione dei principi attivi e delle sostanze ausiliari farmaceutiche sono descritti nell'allegato 3 dell'OOMed.

La dichiarazione delle sostanze vegetali e delle preparazioni vegetali viene trattata prendendo come riferimento la direttiva EMA *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products* (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005).

Per le sostanze vegetali e le preparazioni vegetali occorre prendere in considerazione soprattutto i seguenti aspetti:

- per le sostanze vegetali e le preparazioni vegetali utilizzate come principi attivi è necessario indicare il nome botanico della pianta di origine, nonché la parte di pianta utilizzata
- le sostanze vegetali e le preparazioni vegetali oggetto di monografia nella farmacopea (Ph. Eur. o Ph. Helv.) devono essere denominate con il nome utilizzato nella farmacopea
- per gli estratti vegetali vale quanto prescritto in materia di dichiarazione dalla monografia della Ph. Eur. *Plantarum medicinalum extracta*; in linea di massima è necessario indicare la quantità di estratto nativo e il rapporto droga/estratto nativo; per gli estratti standardizzati non deve essere indicato il rapporto droga/estratto nativo
- le dosi devono essere dichiarate in mg per unità di dosaggio o in mg per ml e/o mg per g
- nei medicinali contenenti alcool ad assunzione orale, il contenuto di alcool nel preparato finito deve essere indicato nella percentuale in volume
- le informazioni riportate nell'informazione sul medicamento devono corrispondere a quanto indicato nella dichiarazione del formulario Dichiarazione completa HMV4 e nella direttiva *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products*
- La designazione latina del principio attivo deve corrispondere alla designazione della sostanza vegetale o della preparazione vegetale utilizzata nella farmacopea.
- Nelle lingue ufficiali i principi attivi vegetali devono essere designati nel modo seguente:

	Preparazione/Parte di pianta	Designazione latina della pianta di origine e della parte di pianta (tra parentesi, pianta di origine in corsivo)	Per gli estratti: rapporto droga/estratto nativo, agente di estrazione
	Polvere di radice di valeriana o radice di valeriana polverizzata	(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	

Estratto secco di radice di valeriana		(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	Rapporto droga/estratto: 3 - 6 :1 Agente di estrazione: etanolo 70% (V/V)
	Tintura di radice di valeriana	(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	Rapporto droga/estratto: 1: 4,0 - 4,5 Agente di estrazione: etanolo 70% (V/V)
Olio di menta piperita		(<i>Mentha x piperita</i> L., aetheroleum)	

Per l'indicazione nella composizione del medicamento sulla confezione può essere utilizzata la forma abbreviata latina se non c'è spazio sufficiente. Essa deve corrispondere alla designazione della preparazione vegetale o della sostanza vegetale utilizzata nella farmacopea:

Monografia nella farmacopea	Possibile forma abbreviata	Per gli estratti: Rapporto droga/estratto nativo tra parentesi
Valerianae radix (Ph. Eur.)	Valerianae radices pulvis	
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (Ph. Eur.)	Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum	(3 - 6 :1)
Valerianae tinctura (Ph. Eur.)	Valerianae tinctura	(1: 4,0 - 4,5)
Menthae piperitae aetheroleum (Ph. Eur.)	Menthae piperitae aetheroleum	

L'indicazione del principio attivo nella designazione del medicamento è facoltativa per i fitoterapeutici, ma viene raccomandata. Se viene indicato il principio attivo, deve essere fatto nelle lingue ufficiali e corrispondere alla designazione della preparazione vegetale o della sostanza vegetale utilizzata nella farmacopea. Per gli estratti non è necessario indicare il tipo di estratto (estratto secco, estratto fluido) e l'agente di estrazione (forma abbreviata):

Monografia nella farmacopea	Forma abbreviata, in due lingue ufficiali
Valerianae radix (Ph. Eur.)	Radice di valeriana in polvere
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (Ph. Eur.)	Estratto di valeriana
Valerianae tinctura (Ph. Eur.)	Tintura di valeriana
Menthae piperitae aetheroleum (Ph. Eur.)	Olio di menta piperita

Esempi:

Capsule con 300 mg di polvere di radice di valeriana

- **Formulario *Dichiarazione completa* HMV4:**
Valerianae radices pulvis 300 mg
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
- **Informazione sul medicamento:**
Una capsula contiene 300 mg di radice di valeriana polverizzata (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix).
- **Sugli elementi della confezione è possibile utilizzare la seguente forma abbreviata per l'indicazione nella composizione del medicamento:**
300 mg Valerianae radices pulvis

- Forma abbreviata per l'indicazione del principio attivo sotto la designazione del medicamento:
Radice di valeriana in polvere

Compresa con 160 mg di estratto secco nativo di radice di valeriana

- Formulario *Dichiarazione completa HMV4*:
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum 160 mg
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
DER: 3 - 6 :1
Agente di estrazione etanolo 70% (V/V)
- Informazione sul medicamento:
Una compressa contiene 160 mg di estratto secco di radice di valeriana (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix), rapporto droga/estratto: 3 - 6 :1, agente di estrazione: etanolo 70% (V/V)
- Sugli elementi della confezione è possibile utilizzare la seguente forma abbreviata per l'indicazione nella composizione del medicamento:
160 mg Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (3 - 6 :1)
- Forma abbreviata per l'indicazione del principio attivo sotto la designazione del medicamento:
Estratto di valeriana

Tintura di valeriana

- Formulario *Dichiarazione completa HMV4*:
Valerianae tintura 1 ml / ml
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
DER: 1: 4.0 – 4.5
Agente di estrazione etanolo 70% (V/V)

Informazione sul medicamento:

- 1 ml di soluzione contiene 1 ml di tintura di radice di valeriana (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix), D/E: 1: 4.0 - 4.5, agente di estrazione: etanolo 70% (V/V).
- Sugli elementi della confezione è possibile utilizzare la seguente forma abbreviata per l'indicazione nella composizione del medicamento:
1 ml Valerianae tintura (1: 4.0 - 4.5)
- Forma abbreviata per l'indicazione del principio attivo sotto la designazione del medicamento:
Tintura di valeriana

Soluzione per uso cutaneo con olio di menta piperita

- Formulario *Dichiarazione completa HMV4*:
Menthae piperitae aetheroleum 0,1 mg/ml
(*Mentha x piperita* L., aetheroleum)
- Informazione sul medicamento:
1 ml di soluzione orale contiene 0,1 mg di olio di menta piperita (*Mentha x piperita* L., aetheroleum).
- Sugli elementi della confezione è possibile utilizzare la seguente forma abbreviata per l'indicazione nella composizione del medicamento:
0,1 mg di Menthae piperitae aetheroleum per ml
- Forma abbreviata per l'indicazione del principio attivo sotto la designazione del medicamento:
Olio di menta piperita

5.1.4 Requisiti dell'informazione sul medicamento

I requisiti dell'informazione sul medicamento sono definiti nelle guide complementari Requisiti formali HMV4 e Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4 o Informazioni sul medicamento per medicinali veterinari HMV4.

5.1.5 Requisiti della confezione

I requisiti delle confezioni sono descritti nelle guide complementari *Confezione dei medicinali per uso umano HMV4* o *Confezione dei medicinali veterinari HMV4*. *ain HMV4 et dans le Guide complémentaire Emballage des médicaments à usage vétérinaire HMV4*.

5.1.6 Requisiti dopo avvenuta omologazione

Con la decisione di omologazione di un medicinale fitoterapico con un nuovo principio attivo, il titolare dell'omologazione è tenuto a inviare *Safety-Updates* (PSUR) periodici. Nei quattro anni successivi alla decisione di omologazione, il titolare dell'omologazione deve inviare, periodicamente e spontaneamente, rapporti sulla sicurezza e sul rapporto rischi/benefici del medicinale (art. 59 OM). Per i fitoterapici con nuovo principio attivo che vengono omologati con procedura semplificata in ragione di un utilizzo tradizionale o di un *well established use*, così come per i principi attivi noti, generalmente non sussiste alcun obbligo di invio di PSUR. In base all'art. 16 cpv. 1 LATer, in singoli casi Swissmedic può disporre un obbligo di invio di PSUR.

5.1.7 Requisiti della documentazione

a) Documentazione analitica, chimica e farmaceutica

È necessario presentare una documentazione di qualità completa ai sensi dell'art. 3 OOMed (e/o dell'art. 7 OOMed per i medicinali per uso veterinario).

b) Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici

La farmacologia e la tossicologia di un medicinale fitoterapico devono essere attestate in modo completo ai sensi dell'art. 4 OOMed (e/o degli artt. 8 e 9 OOMed per i medicinali per uso veterinario). Per i principi attivi e gli eccipienti vegetali sufficientemente noti dal punto di vista tossicologico è possibile fare riferimento a dati bibliografici.

Per i medicinali per animali da reddito è inoltre necessario dimostrare che il medicinale contiene esclusivamente principi attivi indicati come sostanze farmacologicamente attive ammesse nella legislazione sugli alimenti. Se necessario occorre proporre termini d'attesa e documentarli di conseguenza (art. 10 OOMed).

c) Documentazione sugli esami clinici

Se, nella letteratura scientifica pubblicata, sono presenti prove sufficienti sugli esami clinici, e se i risultati sono applicabili al medicinale oggetto di notifica, è possibile presentare una documentazione bibliografica.

In caso contrario vanno soddisfatti i requisiti di cui all'art. 5 OOMed (e/o 11 OOMed per i medicinali per uso veterinario).

5.2 Domande di omologazione per combinazioni fisse di medicinali

I requisiti e i documenti necessari per le combinazioni fisse di medicinali sono descritti negli artt. 6 OOMed e 14a OOSM. È necessario dimostrare la sensatezza della combinazione richiesta e attestarne l'efficacia e la sicurezza rispetto ai singoli componenti.

I requisiti delle combinazioni fisse di medicinali sono descritti nel capitolo «Combinazioni fisse di medicinali» e nell'allegato, alla voce «Requisiti della domanda per una nuova combinazione fissa di medicinali».

Le miscele di tè non possono contenere più di 5 principi attivi. A questi è possibile aggiungere droghe ornamentali e aromatizzanti come sostanze ausiliarie se si può giustificare in modo plausibile nell'indicazione proposta che queste non influenzano l'efficacia del medicinale. La quantità complessiva di queste droghe ornamentali e aromatizzanti deve essere inferiore al 30% della miscela di tè.

5.3 Scadenze

I termini si basano sulla guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4*.

5.4 Emolumenti

Gli emolumenti sono calcolati ai sensi dell'Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5).

6 Procedura di omologazione ordinaria

6.1 Principi generali

La domanda di omologazione per un medicamento fitoterapico con nuovo principio attivo per cui si richiede un'omologazione ai sensi dell'art. 11 LATer deve contenere una documentazione approfondita e completa in termini di qualità, preclinica e clinica, ai sensi degli artt. 2, 3, 4 e 5 OOMed (e/o degli artt. 2, 7, 8, 9, 10 e 11 OOMed per i medicinali per uso veterinario). In questa documentazione si deve dimostrare che nell'indicazione proposta, in base al diritto vigente e alle norme scientifiche riconosciute, il medicamento è efficace e sicuro e mostra un rapporto rischi/benefici favorevole.

6.1.1 Requisiti concernenti la sperimentazione del medicamento in fasce d'età speciali

Piano d'indagine pediatrica

Swissmedic riconosce la direttiva ICH *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11*, in cui è descritto quanto e in quali situazioni sia necessario fornire dati pediatrici. Insieme alla richiesta di omologazione di un medicamento fitoterapico con nuovo principio attivo per cui si richiede una protezione dei documenti è necessario presentare un piano d'indagine pediatrica ai sensi dell'art. 54a LATer. Per informazioni a questo proposito, cfr. la guida complementare *Piano d'indagine pediatrica HMV4*.

Dati di pazienti anziani

Per quanto riguarda i dati necessari sui pazienti geriatrici e l'applicabilità dei dati ottenuti negli studi clinici alla popolazione geriatrica si fa riferimento alle prescrizioni della versione attuale della direttiva ICH *Studies in Support of Special Populations Geriatrics E7*, che è stata riconosciuta anche da Swissmedic.

6.1.2 Protezione dei documenti

I documenti presentati dal primo richiedente nel quadro della procedura di omologazione ordinaria, e in particolare i dati degli studi farmacologici, tossicologici e clinici, sono protetti dall'utilizzo da parte di terzi. Cfr. guida complementare *Protezione dei documenti HMV4*.

6.2 Documenti amministrativi (modulo 1)

I requisiti formali generali della documentazione relativa alla domanda e i requisiti formali del modulo 1 e della lettera di accompagnamento sono definiti nella GC *Requisiti formali HMV4*, dove sono elencati alla voce *Elenco Documentazione da produrre HMV4*.

6.2.1 Environmental Risk Assessment (ERA, modulo 1.6)

Insieme alla domanda di omologazione di un medicamento fitoterapico con nuovo principio attivo va presentata una *Environmental Risk Assessment (ERA)* o una corrispondente motivazione del fatto che, nella fattispecie concreta, la si può omettere.

6.3 Panoramiche e sintesi (modulo 2)

6.3.1 Quality Overall Summary (modulo 2.3)

Vanno presentati come *Quality Summary* un riassunto e una valutazione critica di tutti i dati essenziali del modulo 3. Per i medicinali per uso veterinario, alla voce Part 1c va presentato il *Detailed And Critical Summary (DACs)* sulla qualità.

6.3.2 Nonclinical Overview (modulo 2.4)

È necessario presentare un *Nonclinical Overview* (modulo 2.4). In questo documento è contenuta una sintesi dei dati sperimentali e bibliografici sulla farmacodinamica, la farmacocinetica (se possibile, con

indicazione degli ingredienti che determinano e contribuiscono all'efficacia) e la tossicologia ai sensi del documento ICH M4S, così come una stima del rischio per quanto riguarda possibili effetti del medicamento fitoterapico sulla sicurezza dei pazienti.

Devono essere presenti i seguenti punti:

tabella riassuntiva dei margini di sicurezza esistenti tra l'esposizione negli studi sperimentali rilevanti per la sicurezza condotti sugli animali (Base NO[A]EL) e l'esposizione terapeutica nella pratica clinica
 menzione dello status GLP degli studi preclinici
 valutazione della rilevanza ai fini della sicurezza dei nuovi eccipienti, se necessario dietro presentazione di studi sperimentali

Per le forme farmaceutiche topiche vanno presentati studi sperimentali sulla tollerabilità locale del medicamento (per es. studi di tollerabilità oftalmica e dermatologica, accertamento del potenziale di sensibilizzazione e fototossico), nonché sui rischi potenziali in caso di eventuale esposizione sistemica al principio attivo.

Per i medicinali per uso veterinario, alla voce Part 1c vanno presentati i *Detailed And Critical Summary (DACs)* sulla qualità e i residui.

6.3.3 Clinical Overview (modulo 2.5)

Il *Clinical Overview* deve contenere una panoramica dei dati essenziali su efficacia e sicurezza in grado di rendere possibile la valutazione del medicamento. Al suo interno deve essere riportata una valutazione esaustiva e critica dell'ambiente scientifico e medico, dell'efficacia e della sicurezza, nonché del rapporto rischi/benefici e della rilevanza medica nelle indicazioni proposte e nel collettivo di pazienti interessato. A questo scopo si auspica l'uso di tabelle sinottiche e rappresentazioni grafiche che illustrino i dati essenziali.

La metodologia delle indagini effettuate e i relativi risultati devono essere apprezzati criticamente e confrontati con i risultati contenuti nella letteratura allo stato aggiornato delle conoscenze.

È necessario presentare una documentazione clinica completa e allo stato aggiornato delle conoscenze (risalente a non oltre 5 anni prima) con tutti i moduli (modulo 1, 2.5, 2.7, 5) e indicare un Clinical Expert con qualifiche sufficienti.

La documentazione clinica deve includere quanto segue:

- prove dell'efficacia del medicamento per l'indicazione proposta sulla base di almeno uno studio clinico controllato di buona qualità; quest'ultimo può essere documentato mediante uno Study Report o essere stato pubblicato in una rivista scientifica oggetto di peer-review
- descrizione chiara del medicamento/principio attivo utilizzato nello studio/negli studi, comprendente l'indicazione del D/E e degli eccipienti, del dosaggio e della posologia consigliata; la popolazione dello studio deve coincidere con quella per cui è previsto l'utilizzo
- per disporre di una potenza statistica sufficiente, lo studio/gli studi deve/devono comprendere un numero sufficiente di pazienti; l'endpoint primario dello studio deve coincidere con l'indicazione proposta e la rilevanza clinica degli endpoint e della magnitudine dell'effetto raggiunto devono essere documentate sulla base della letteratura o delle linee guida delle società specializzate e sufficientemente discusse
- In presenza di più studi (eventualm. riassunti da una meta-analisi), tra le affermazioni scientifiche deve esserci coerenza e non possono essere documentati risultati contrapposti
- la documentazione clinica include la prova di una ricerca bibliografica sistematica con termini di ricerca adeguati che si concentrino in particolare sulla sicurezza e sui rischi, inclusi quelli di un utilizzo prolungato; i dati precedenti devono essere verificati in relazione alla loro credibilità scientifica

- un level of evidence sufficiente può risultare da meta-analisi, review sistematiche, studi controllati randomizzati (RCT), studi caso-controllo e studi di coorte, a condizione che non presentino lacune metodologiche
- gli studi osservazionali (rapporti di esperienza pratica) e le segnalazioni di casi valutate scientificamente (casistiche) possono essere presi a riferimento per la valutazione della sicurezza; non sono invece adatti, nella loro natura di studi non di conferma, a dimostrare l'efficacia del medicamento

Per i medicinali per uso veterinario, alla voce Part 1c va presentato il *Detailed And Critical Summary (DACs)* sull'efficacia.

6.3.4 Nonclinical Summary (modulo 2.6)

Vanno presentati dei *Nonclinical Summary Written and Tabulated Summary* (modulo 2.6) conformemente al documento ICH M4S.

6.3.5 Clinical Summary (modulo 2.7)

Va presentato un *Clinical Summary* (modulo 2.7).

6.4 Quality (modulo 3)

6.4.1 Informazioni generali

La qualità analitica, chimica e farmaceutica di un medicamento fitoterapico deve essere documentata ai sensi dell'art. 3 OOMed (e/o dell'art. 7 OOMed per i medicinali per uso veterinario). Occorre tenere conto delle direttive sulla qualità dell'ICH (e/o VICH) e dell'EMA (cfr. allegato alla voce «Direttive sulla qualità»).

La documentazione dei dati analitici, chimici e farmaceutici è descritta nella direttiva ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality*. I requisiti particolari della documentazione della qualità di un medicamento fitoterapico sono descritti nella direttiva EMA *Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/71049/2007*.

Per le sostanze di partenza, i principi attivi, i prodotti intermedi, gli eccipienti e il prodotto finito vanno rispettate le disposizioni della farmacopea. Se si utilizzano metodi differenti, è necessario dimostrarne l'equivalenza rispetto a quelli della farmacopea.

Per quanto riguarda la documentazione della qualità, gli stessi requisiti si applicano a tutti i medicinali fitoterapeutici; ad esempio, anche in caso di omologazione semplificata con riferimento a una monografia HMPC è necessario presentare una documentazione di qualità completa.

Le note riportate di seguito e relative ai requisiti della documentazione di qualità non sono esaustive, bensì illustrano una selezione di aspetti.

6.4.2 Documentazione della qualità del principio attivo (modulo 3.2.S)

Drug Master File

Se si include un Drug Master File (DMF) / Active Substance Master File (ASMF), per i capitoli il cui contenuto non è accessibile al richiedente va fatto riferimento alla Restricted Part del DMF del rispettivo produttore del principio attivo.

Per ulteriori disposizioni a proposito dell'utilizzo di un DMF/ASMF si rimanda alle informazioni contenute nello *Swissmedic Journal* 01/2006, pp. 46-49 e alla direttiva EMA *Guideline on Active Substance Master File Procedure (CPMP/QWP/227/02)*.

Sostanze vegetali di partenza

È necessario rispettare le disposizioni della monografia generale della Ph. Eur. *Herbal Drugs / Plantae medicinales*. Se nella farmacopea esiste una monografia specifica per una sostanza vegetale di partenza, è necessario soddisfare i requisiti corrispondenti di tale monografia. La/e sostanza/e di

partenza deve essere indicata per nome. L'origine geografica, l'estrazione e la lavorazione della sostanza vegetale di partenza devono essere documentate.

Fabbricazione del principio attivo

La fabbricazione del principio attivo deve essere descritta sia per esteso, sia in forma schematica. I controlli *in process* effettuati devono essere documentati (specificazioni, metodi di analisi e frequenza di controllo, se possibile sotto forma di tabella). Occorre definire le dimensioni delle partite standard o la dimensione dei lotti.

Il processo di fabbricazione deve essere convalidato, il rapporto di validazione corrispondente deve essere disponibile. Se si deve rinunciare a una validazione, è necessario indicarne i motivi mediante una valutazione del rischio delle singole fasi di fabbricazione.

Caratterizzazione dei contaminanti

I metodi di verifica dei contaminanti devono essere convalidati.

Controllo del principio attivo

È necessario tenere conto delle disposizioni delle monografie generali della Ph. Eur. di volta in volta rilevanti. La specificazione del principio attivo e una descrizione dei metodi di analisi utilizzati, così come la documentazione per la validazione dei metodi di analisi, devono essere disponibili.

Nella documentazione di qualità devono essere inclusi i certificati di analisi di almeno due partite di principio attivo di recente fabbricazione, comprensivi delle rappresentazioni a colori dei fingerprint di cromatografia su strato sottile e/o dei fingerprint GC/HPLC.

Standard di riferimento per il principio attivo

È necessario documentare le sostanze di riferimento utilizzate nel quadro della verifica dei principi attivi.

Per le sostanze di riferimento utilizzate per i saggi, è necessario presentare la documentazione completa relativa agli standard primari adottati.

Contenitori per il principio attivo

La documentazione relativa ai contenitori primari comprende almeno le specificazioni e i documenti sui materiali utilizzati e sulla loro adeguatezza. È necessario accludere le dichiarazioni di conformità necessarie. Soprattutto nel caso dei principi attivi liquidi e semisolidi, è necessario discutere le potenziali interazioni con i materiali di cui si compone il contenitore.

Documentazione di stabilità per il principio attivo

È necessario presentare dati relativi alla stabilità del principio attivo. La richiesta di un periodo di retest deve essere motivata. Le direttive rilevanti dell'ICH (e/o VICH) e dell'EMA devono essere tenute in considerazione.

6.4.3 Documentazione della qualità del prodotto finito (modulo 3.2.P)

Fabbricazione del prodotto finito

La fabbricazione del prodotto finito deve essere descritta sia per esteso, sia in forma schematica. I controlli *in process* effettuati devono essere documentati (specificazioni, metodi di analisi e frequenza di controllo, se possibile sotto forma di tabella). È necessario definire le dimensioni delle partite standard e/o un intervallo per le dimensioni del lotto.

Il processo di fabbricazione deve essere convalidato, il rapporto di validazione corrispondente deve essere disponibile. La validazione deve avvenire in conformità alla *Guideline on process validation for finished products, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012*.

Se si deve rinunciare a una validazione, è necessario indicarne i motivi in considerazione della forma farmaceutica. Deve essere effettuata una valutazione del rischio delle singole fasi di fabbricazione, con la quale si attesta che non c'è necessità di una validazione della fabbricazione.

Eccipienti

Gli eccipienti devono essere documentati con le specificazioni e i metodi di analisi. Per quegli eccipienti a cui è dedicata una monografia nella farmacopea è necessario soddisfarne le disposizioni; è sufficiente un rimando alla monografia. Per gli eccipienti senza monografia nella farmacopea è necessario presentare un certificato di analisi esemplare.

Controllo del prodotto finito

Le specificazioni e i metodi di analisi, così come la documentazione necessaria alla validazione dei metodi, devono essere disponibili. Nella redazione delle specificazioni, è necessario considerare le disposizioni della rispettiva monografia della Ph. Eur. per la forma farmaceutica in questione.

Nelle forme farmaceutiche orali, i requisiti di qualità microbiologica devono corrispondere a quanto disposto nel capitolo 5.1.8 della Ph. Eur. Negli altri casi, sono determinanti le disposizioni del capitolo 5.1.4. della Ph Eur.

Costituiscono parte integrante della documentazione di qualità i certificati di analisi di almeno tre partite di recente fabbricazione (almeno due partite al momento della presentazione), comprensivi delle rappresentazioni a colori dei fingerprint di cromatografia su strato sottile e/o dei fingerprint GC/HPLC.

Standard di riferimento per il prodotto finito

Per le sostanze di riferimento utilizzate nel quadro della verifica del prodotto finito valgono requisiti analoghi a quelli utilizzati per le sostanze di riferimento per la verifica del principio attivo (cfr. «Standard di riferimento per il principio attivo»).

Contenitori per il prodotto finito

Per il contenitore primario del prodotto finito valgono requisiti analoghi a quelli del contenitore primario del principio attivo (cfr. **Contenitori per il principio attivo**).

Documentazione di stabilità per il prodotto finito

La stabilità del prodotto finito deve essere esaminata in conformità con le direttive dell'ICH (e/o VICH) e dell'EMA e i termini per la conservazione proposti devono essere motivati.

I risultati della verifica devono essere documentati in modo comprensibile sotto forma di tabella. È necessario fare menzione della data di fabbricazione, delle dimensioni della partita e dei rispettivi contenitori primari delle partite utilizzate per la verifica della stabilità. Le rappresentazioni a colori dei fingerprint di cromatografia su strato sottile e/o GC/HPLC relativi ai singoli momenti della verifica devono essere accluse alla documentazione di qualità.

I risultati out of specification così come le tendenze e le variazioni significative occorse nel corso della conservazione devono essere oggetto di discussione.

Eventualmente può essere necessario verificare la validità dopo l'apertura. I termini per la consumazione richiesti devono essere motivati di conseguenza.

6.4.4 Adventitious Agents Safety Evaluation (modulo 3.2.A.2)

Se del caso, tutti i documenti concernenti la sicurezza virale e la valutazione del rischio di TSE vanno riportati nel Modulo 3.2.A.2 insieme ai certificati corrispondenti.

6.5 Documentazione non clinica (modulo 4)

La documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici di un medicamento con un nuovo principio attivo vegetale va redatta ai sensi dell'art. 4 OOMed (e/o degli artt. 8-10 OOMed per i medicinali per uso veterinario) e deve rispecchiare l'attuale stato della scienza e della tecnica. Per quanto riguarda la presentazione, ci si deve attenere al documento M4S della ICH. Nella conduzione degli studi va fatto riferimento alle linee guida pertinenti dell'ICH (e/o VICH) e ad altre direttive elencate nel indicato nell'allegato. Gli studi rilevanti per la sicurezza vanno condotti in conformità alle GLP.

Ulteriori indicazioni relative alla documentazione in base al tipo di domanda sono descritte nell'allegato, alla voce «Sintesi dei requisiti per i moduli da 2 a 5».

6.6 Documentazione clinica (modulo 5)

La documentazione sugli esami clinici a cui è stato sottoposto il medicamento con un nuovo principio attivo vegetale deve essere formata ai sensi dell'art. 5 OOMed (e/o dell'art. 11 OOMed per i medicinali per uso veterinario). La presentazione di dati clinici è descritta dalla linea guida ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports)*.

Le relazioni sugli studi clinici (propri), condotti ai fini della domanda, devono essere redatte conformemente alla linea guida ICH *E3 Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports*. Gli studi devono essere condotti conformemente alle direttive GCP. Oltre a ciò, vanno osservate altre direttive dell'ICH (e/o VICH), nonché le direttive riportate nell'allegato.

I lavori pubblicati (estratti) vanno in genere allegati separatamente, con appositi riferimenti nel sommario e nella documentazione originale. Ulteriori indicazioni relative alla documentazione in base al tipo di domanda sono descritte nell'allegato, alla voce «Sintesi dei requisiti per i moduli da 2 a 5».

7 Procedura di omologazione semplificata

7.1 Principi generali

Per i medicinali fitoterapeutici con procedura di omologazione semplificata ai sensi dell'art. 14^cbis LATer è possibile sostituire i risultati degli esami farmacologici, tossicologici e clinici (inclusi tutti i risultati di esami su gruppi di popolazione particolari) con una prova bibliografica dell'efficacia e della sicurezza. Ciò è possibile a condizione che tutti gli aspetti della sicurezza e dell'efficacia del principio attivo possano essere documentati sulla base di materiale empirico scientifico e significativo (cfr. capitolo «Requisiti del materiale empirico scientifico addotto»).

Piano d'indagine pediatrica

È possibile rinunciare a un piano d'indagine pediatrica ai sensi dell'art. 54a LATer.

Piano di farmacovigilanza

È possibile rinunciare a un piano di farmacovigilanza ai sensi dell'art. 11 cpv. 2 lett. a n. 5 LATer.

Environmental Risk Assessment (ERA)

È possibile rinunciare a un *Environmental Risk Assessment (ERA)*.

7.1.1 Domande di omologazione per medicinali fitoterapeutici con principio attivo noto

L'omologazione di un medicinale fitoterapico comparabile a un medicinale già omologato può essere richiesta come segue:

- consegnare una documentazione completa sulla qualità
- consegnare una documentazione completa sulla tossicologia e la farmacologia, conformemente ai requisiti dell'art. 10 e dell'all. 1 n. 3 OMCF
- consegnare una documentazione clinica completa che comprenda le prove dell'equivalenza terapeutica o farmaceutica tra il medicinale fitoterapico e un medicinale omologato (cfr. capitolo «Dimostrazione della comparabilità»)
- per gli elementi conosciuti è possibile basarsi sul medicinale di confronto già omologato
- per i nuovi elementi finora non omologati in Svizzera deve essere fornita una prova bibliografica (cfr. capitolo «Requisiti del materiale empirico scientifico addotto») o una dimostrazione conforme al capitolo «Procedura di omologazione ordinaria»

7.1.2 Domande di omologazione di medicinali fitoterapeutici con well established use

L'omologazione di un medicinale fitoterapico con well established use può essere richiesta come segue:

- consegnare una documentazione completa sulla qualità
- consegnare una documentazione completa sulla tossicologia e la farmacologia, conformemente ai requisiti dell'art. 10 e dell'all. 1 n. 3 OMCF
- consegnare una documentazione clinica completa che comprenda le prove del fatto che il medicinale fitoterapico è utilizzato a fini medici da almeno 10 anni in almeno un paese UE/EFTA
- dimostrare che l'efficacia e la sicurezza del principio attivo sono sufficientemente documentate nella letteratura scientifica (cfr. capitolo «Requisiti del materiale empirico scientifico addotto») e generalmente riconosciute, oppure addurre una prova conforme al capitolo «Procedura di omologazione ordinaria»

7.1.3 Domande di omologazione per medicinali fitoterapeutici di utilizzo tradizionale

L'omologazione di un medicinale fitoterapico di utilizzo tradizionale può essere richiesta come segue:

- consegnare una documentazione completa sulla qualità
- consegnare una documentazione completa sulla tossicologia e la farmacologia, conformemente ai requisiti dell'art. 10 e dell'all. 1 n. 3 OMCF
- consegnare una documentazione clinica completa che comprenda le prove del fatto che il medicinale fitoterapico o un medicinale ad esso assimilabile (medicinale di confronto) è utilizzato a fini medici da almeno 30 anni, 15 dei quali in almeno un paese UE/EFTA; se ci si basa su un medicinale di confronto, è necessario addurre le prove del fatto che questo equivalga, dal punto di vista terapeutico o farmaceutico, al medicinale fitoterapico notificato (cfr. capitolo «Dimostrazione della comparabilità»)
- dimostrare che la sicurezza del medicinale fitoterapico è sufficientemente documentata e che la sua efficacia può essere presupposta in modo plausibile, oppure fornire una dimostrazione conforme al capitolo «Procedura di omologazione ordinaria»

7.1.4 Dimostrazione della comparabilità

Se l'omologazione di un medicinale fitoterapico con principio attivo noto o di un medicinale fitoterapico di utilizzo tradizionale è richiesta sulla base di un medicinale di confronto, è necessario dimostrare che il medicinale notificato è comparabile a quello già omologato e/o di confronto. La comparabilità può essere documentata attraverso la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica con studi clinici (comparativi) o attraverso la dimostrazione dell'equivalenza farmaceutica.

L'equivalenza farmaceutica di due medicinali fitoterapeutici viene riconosciuta se vengono adempiute le seguenti condizioni:

- a) stessa sostanza vegetale con qualità comparabile
- b) margine di fluttuazione comparabile del rapporto droga/estratto nativo
- c) agente di estrazione comparabile
- d) processo di fabbricazione comparabile
- e) per gli estratti standardizzati: identico contenuto di ingredienti con efficacia terapeutica nota
- f) per gli estratti quantificati: identico intervallo di contenuto delle sostanze guida attive
- g) dosaggio comparabile
- h) stessa indicazione, stessa via di somministrazione
- i) formulazione galenica comparabile

Se sono presenti differenze tra il medicinale notificato per l'omologazione e quello già omologato e/o di confronto, è necessario illustrarle e discuterle. A seconda del medicinale in questione si definisce quali delle condizioni citate debbano essere soddisfatte per attestare l'equivalenza farmaceutica e quali margini di fluttuazione siano accettabili.

7.1.5 Combinazioni fisse di medicinali

Per l'omologazione di una combinazione fissa di medicinali è necessario soddisfare, oltre alle disposizioni in vigore per medicinali con principio attivo singolo, anche i requisiti ai sensi dell'art. 6 OOMed. Indicazioni più dettagliate sullo stato della scienza e sulla documentazione necessaria per ottenere l'omologazione per combinazioni fisse di medicinali possono essere dedotte dalle *WHO Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products*, (*WHO Technical report series, No. 929, 2005: Annex 5*) e, se necessario, dalle ulteriori direttive citate in questo documento nonché, per il settore preclinico, soprattutto dalla direttiva ICH M3.

Per le combinazioni fisse di principi attivi in riferimento a un utilizzo tradizionale è necessario documentare l'utilizzo tradizionale della combinazione e non solo l'utilizzo dei singoli principi attivi. Se si eliminano singoli principi attivi da una combinazione di principi attivi di utilizzo tradizionale (ad es. per motivi di sicurezza), è necessario dimostrare che l'efficacia nell'indicazione proposta del medicinale continua a essere plausibile. In caso contrario, l'indicazione deve essere ristretta.

7.1.6 Protezione dei documenti

Per le omologazioni attribuite nel quadro della procedura semplificata non viene concessa alcuna protezione dei documenti. Per ulteriori informazioni sulla protezione dei documenti si consulti la guida complementare *Protezione dei documenti HMV4*.

7.2 Documenti amministrativi (modulo 1)

I requisiti formali generali della documentazione relativa alla domanda e i requisiti formali del modulo 1 e della lettera di accompagnamento sono definiti nella GC *Requisiti formali HMV4*, dove sono elencati alla voce *Elenco Documentazione da produrre HMV4*.

7.3 Panoramiche e sintesi (modulo 2)

7.3.1 Quality Overall Summary (modulo 2.3)

Vanno presentati come *Quality Summary* un riassunto e una valutazione critica di tutti i dati essenziali del modulo 3. Per i medicinali per uso veterinario, alla voce Part 1c va presentato il *Detailed And Critical Summary (DACS)* sulla qualità.

7.3.2 Nonclinical Overview (modulo 2.4)

Nel modulo 2.4 deve essere presentata, in qualità di *Nonclinical Overview*, una sintesi dei dati sperimentali e bibliografici non clinici sulla farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia, così come una valutazione del rischio. Il tipo e l'entità della documentazione richiesta dipendono in particolare dalla composizione del medicinale, dall'utilizzo e spettro terapeutico, dal tipo di somministrazione e dalla durata del trattamento.

L'All. 1 n. 3.2 OMC definisce i principi attivi e gli eccipienti considerati sufficientemente noti sul profilo tossicologico. Per questi materiali, così come per i medicinali fitoterapeutici con *well established use* o di utilizzo tradizionale, è possibile fare riferimento a dati bibliografici in considerazione del capitolo «Requisiti del materiale empirico scientifico addotto». Il requisito perché ciò sia possibile è che l'applicabilità dei dati bibliografici al preparato vegetale e/o alla sostanza vegetale del medicinale notificato per l'omologazione possa essere documentata (ad es. mediante discussione e/o dimostrazione dell'equivalenza farmaceutica con medicinali di riferimento citati nella monografia).

In generale questi medicinali fitoterapeutici possono presentare un profilo di sicurezza sufficientemente definito sulla base del loro pluriennale utilizzo a fini medici. Tuttavia, gli aspetti di mutagenicità, cancerogenicità o tossicità per la riproduzione non possono essere rilevati clinicamente in modo adeguato, e devono pertanto essere discussi a livello preclinico. Anche le interazioni farmacocinetiche tra sostanze devono essere tematizzate.

Per i medicinali per uso veterinario, alla voce Part 1c vanno presentati i *Detailed And Critical Summary (DACS)* sulla qualità e i residui.

7.3.3 Clinical Overview (modulo 2.5)

Nel *Clinical Overview* è necessario presentare una sintesi di tutti i dati del modulo 5. Per i medicinali per uso veterinario, alla voce Part 1c va presentato il *Detailed And Critical Summary (DACS)* sull'efficacia.

Medicinali fitoterapeutici con principio attivo noto:

Se la domanda di omologazione fa riferimento a un medicinale attualmente omologato (medicinale di confronto), nel *Clinical Overview* è necessario inserire una sintesi di quegli esami che attestano che il medicinale notificato è equivalente al medicinale di confronto (cfr. anche il capitolo «Dimostrazione della comparabilità»).

Se è fatta richiesta di nuovi elementi rispetto a quelli dell'omologazione attribuita al medicinale di confronto, ai fini della dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza dell'utilizzo è necessario presentare e apprezzare criticamente la documentazione su tali nuovi elementi.

Medicamenti fitoterapeutici con *well established use*:

Se è fatta richiesta di *well established use* per il medicamento notificato, nel *Clinical Overview* è necessario inserire una sintesi della documentazione che attesta che il medicamento fitoterapico è utilizzato a fini medici da almeno 10 anni in almeno un paese UE/EFTA. I dati pubblicati in materia di efficacia e sicurezza (ad es. relazioni sugli effetti indesiderati) devono essere sintetizzati e apprezzati clinicamente (cfr. a tal fine le considerazioni corrispondenti («Clinical Overview (modulo 2.5)») nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria»). Inoltre, è necessario prendere posizione a riguardo dell'attuale rapporto rischi/benefici sulla base della letteratura disponibile e di un'eventuale monografia dell'UE sulle erbe (*European Union herbal monograph*) esistente e del relativo *Final Assessment Report*.

Medicamenti fitoterapeutici di utilizzo tradizionale:

Se si richiede l'utilizzo tradizionale per il medicamento notificato, è necessario inserire una sintesi della documentazione che dimostra che il medicamento fitoterapico o un medicamento ad esso assimilabile (medicamento di confronto) è utilizzato a fini medici da almeno 30 anni, 15 dei quali in almeno un paese UE/EFTA.

La plausibilità dell'efficacia è supposta sulla base dell'esperienza di mercato sufficientemente lunga accumulata per il medicamento di confronto tradizionale, posto che, per almeno 30 anni non siano stati riscontrati rischi o segnali rilevanti riguardanti la sicurezza.

L'esperienza di mercato del medicamento di confronto tradizionale in altri paesi deve essere documentata, ad es. mediante pareri di omologazione, *Summary of Product Characteristics (SPC)*, iscrizione in elenchi di medicinali, manuali, monografie, statistiche di vendita.

L'indicazione deve derivare dalla tradizione, avere un carattere autolimitante ed essere compatibile con considerazioni mediche di base. Per i medicinali fitoterapeutici tradizionali deve essere previsto esclusivamente un utilizzo nell'ambito dell'automedicazione semplificata (categoria di dispensazione D). Pertanto, l'indicazione deve essere descritta in modo chiaro e autodiagnosticabile dai pazienti (e/o, nel caso di un medicamento per uso veterinario, del proprietario dell'animale); non può essere connessa a rischi, come il ritardo nella diagnosi o di una terapia causale.

La sicurezza e la tollerabilità locale di medicinali a utilizzo topico o inalatorio può dipendere dalla preparazione e dagli eccipienti. Se il medicamento notificato si differenzia da quello tradizionale di confronto sotto questo aspetto, la tollerabilità locale deve essere dimostrata tramite una documentazione bibliografica o nel caso di sostanze ausiliarie nuove a livello tossicologico tramite studi corrispondenti.

7.3.4 Nonclinical Summary (modulo 2.6)

I *Nonclinical Summary* vanno acclusi laddove il richiedente presenti studi sperimentali.

7.3.5 Clinical Summary (modulo 2.7)
Medicamenti fitoterapeutici con principio attivo noto:

Se il principio attivo non è noto o se vengono richiesti nuovi elementi sostanziali è necessario presentare un *Clinical Summary* completo. Negli altri casi, è sufficiente presentare un *Clinical Safety Summary* (modulo 2.7.4).

Medicamenti fitoterapeutici con *well established use*:

I dati sull'efficacia risultanti dagli studi clinici devono essere esposti in modo dettagliato e, se necessario, anche in un pool. I dati sulla sicurezza risultanti dagli studi clinici devono essere esposti in modo dettagliato e in un pool. I dati risultanti dall'esperienza post-marketing devono essere esposti (*Narratives* inclusi) e apprezzati criticamente. Il rapporto rischi/benefici deve essere valutato a fronte di questi dati e della letteratura disponibile. Nel fare questo, è anche possibile fare riferimento a un *Final Assessment Report* di una monografia dell'UE sulle erbe (*European Union herbal monograph*), sempre che sia disponibile e allo stato aggiornato delle conoscenze.

Medicamenti fitoterapeutici di utilizzo tradizionale:

La documentazione clinica deve riportare e discutere i risultati di una ricerca sistematica nella letteratura e nelle banche dati sulla sicurezza e le esperienze post-marketing del medicamento di confronto e includere le cifre di vendita e/o il numero di pazienti esposti (modulo 2.7.4).

7.4 Quality (modulo 3)

Per quanto riguarda la documentazione della qualità, gli stessi requisiti si applicano a tutti i medicinali fitoterapeutici. Anche nel caso dell'omologazione semplificata è necessario presentare una documentazione di qualità completa. A tale proposito, cfr. le considerazioni corrispondenti («Quality (modulo 3)») nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria».

7.5 Documentazione non clinica (modulo 4)

Nel modulo 4 vanno presentati i rapporti di studio risultanti da indagini sperimentali non cliniche, così come la documentazione bibliografica. La documentazione delle nuove verifiche farmacologiche e tossicologiche deve essere presentata in conformità con le considerazioni corrispondenti («Documentazione non clinica (modulo 4)») nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria».

7.6 Documentazione clinica (modulo 5)

Nel modulo 5 vanno inseriti – se disponibili – i rapporti di studio degli studi clinici propri, nonché la documentazione bibliografica (riferimenti) e un modulo 5.3.6 aggiornato (risalente a non oltre 2 anni prima). La documentazione delle nuove verifiche cliniche deve essere presentata in conformità con le considerazioni corrispondenti («Documentazione clinica (modulo 5)») nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria».

8 Allegati

Il seguente elenco fornisce una visione d'insieme su direttive e pubblicazioni rilevanti (incluse le pubblicazioni alla homepage di Swissmedic). L'elenco non è esaustivo.

8.1 Direttive internazionali generali

[Direttive ICH](#)

In questa pagina soprattutto la direttiva seguente:

Organisation of the [Common Technical Document](#) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

E in essa in particolare:

The Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: M4

The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality

The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S. Non-Clinical Overview and Non-Clinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4

The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E. Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports

ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E

[Direttive EMA medicinali fitoterapeutici](#)

[Direttive VICH](#)

[Direttive EMA medicinali per uso veterinario](#)

8.2 Direttive in materia di qualità

Occorre tenere conto delle direttive sulla qualità dell'ICH (e/o VICH) e dell'EMA. Le direttive su requisiti specifici e sotto-moduli sono consultabili all'elenco riassuntivo dell'EMA sulle Quality Guidelines. Un compendio delle direttive in materia di qualità rilevanti anche per i medicinali fitoterapeutici è inoltre riportato nella *Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/71049/2007*.

8.3 Direttive non cliniche

Le fonti normative e le direttive sotto citate sono evidenziate in relazione a singoli capitoli della presente guida complementare a proposito dei requisiti dei moduli 2.4 e 4. Ulteriori direttive rilevanti riguardanti requisiti specifici e sotto-moduli sono consultabili ai link seguenti:

[ICH Safety Guidelines](#)

[ICH Safety and Multidisciplinary Guidelines](#)

[EMA Nonclinical Guidelines](#)

[FDA Pharm / Tox Guidances](#)

8.4 Direttive cliniche

Le direttive rilevanti per i requisiti specifici e i sotto-moduli e le direttive cliniche possono essere consultate ai seguenti elenchi riassuntivi dell'ICH, dell'EMA o della FDA. Qui è possibile accedere alle singole direttive per avere risposte a numerosi quesiti.

[ICH Efficacy Guidelines](#)

[ICH Multidisciplinary Guidelines](#)

[EMA Clinical Efficacy and Safety Guidelines](#)

[EU-Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products, Final revision 1](#)

[FDA Clinical Trials Guidance Documents](#)

[FDA Guidances for Industry and Food and Drug Administration Staff](#)

9 Sintesi dei requisiti per i moduli da 2 a 5

9.1 Requisiti di una domanda di omologazione con procedura ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer

Requisiti qualitativi

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3

Requisiti preclinici

- Documentazione preclinica completa: modulo 2.4, modulo 2.6 e modulo 4.

Requisiti clinici

- Documentazione clinica completa: modulo 2.5, modulo 2.7 e modulo 5.

9.2 Requisiti di una domanda di omologazione con procedura semplificata ai sensi dell'art. 14 lett. Cbis LATer

9.2.1 Medicinali fitoterapeutici con principio attivo noto

Requisiti qualitativi

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3

Requisiti preclinici

- Sintesi dei dati sperimentali e bibliografici non clinici sulla farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia, nonché valutazione del rischio nel modulo 2.4

Requisiti clinici

- Documentazione che attesta che il medicinale fitoterapico è equivalente, sotto il profilo terapeutico o farmaceutico, a un medicinale omologato e che pertanto è efficace o la sua efficacia è plausibile
- Per nuovi elementi finora non omologati in Svizzera: Dimostrazione bibliografica o prova conforme ai requisiti indicati nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria»
- Documentazione che attesta la sicurezza del medicinale fitoterapico mediante presentazione di un *Clinical Safety Summary* (modulo 2.7.4)

9.2.2 Medicinali fitoterapeutici con well established use

Requisiti qualitativi

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3

Requisiti preclinici

- Sintesi dei dati sperimentali e bibliografici non clinici sulla farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia, nonché valutazione del rischio nel modulo 2.4

Requisiti clinici

- Documentazione che attesta che il medicinale fitoterapico è utilizzato a fini medici da almeno 10 anni in almeno un paese UE/EFTA
- Dimostrazione del fatto che l'efficacia e la sicurezza del principio attivo siano ben documentate nella letteratura scientifica e generalmente riconosciute o dimostrazione conforme ai requisiti citati nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria»
- Presentazione di un *Clinical Safety Summary* (modulo 2.7.4)

9.2.3 Medicinali fitoterapeutici di utilizzo tradizionale

Requisiti qualitativi

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3

Requisiti preclinici

- Sintesi dei dati sperimentali e bibliografici non clinici sulla farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia, nonché valutazione del rischio nel modulo 2.4

Requisiti clinici

- Dimostrazione del fatto che il medicamento fitoterapico o un medicamento ad esso assimilabile (medicamento di confronto) è utilizzato a fini medici da almeno 30 anni, 15 dei quali in almeno un paese UE/EFTA
- Se ci si basa su un medicamento di confronto: dimostrazione del fatto che tale medicamento sia equivalente, sotto il profilo terapeutico o farmaceutico, al medicamento fitoterapico notificato
- Dimostrazione del fatto che la sicurezza del medicamento fitoterapico è sufficientemente documentata e che la sua efficacia può essere presupposta in modo plausibile, oppure dimostrazione conforme ai requisiti indicati nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria»
- Presentazione di un *Clinical Safety Summary* (modulo 2.7.4)

9.3 Requisiti della domanda per una nuova combinazione fissa di medicinali

9.3.1 Nuova combinazione fissa di medicinali (senza riferimento all'uso tradizionale)

Requisiti qualitativi

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3

Requisiti preclinici

- Se almeno uno dei principi attivi del medicamento combinato non è stato ancora omologato da Swissmedic, deve essere sottoposto all'Istituto in conformità con quanto disposto nel capitolo «Requisiti di una domanda di omologazione con procedura ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer», vale a dire con una documentazione preclinica completa

Requisiti clinici

- In genere si presuppone che, quando viene proposta una combinazione fissa di medicinali, l'efficacia e la sicurezza dei singoli componenti siano già state dimostrate in precedenza
- In generale vanno presentati i documenti seguenti:

Studi sull'efficacia e la sicurezza

- Studi volti a determinare i dosaggi
- Studi volti a valutare efficacia e sicurezza, ossia a dimostrare la superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia (compresi gli studi specifici resi necessari dall'indicazione, quali ad es. gli studi a lungo termine, con particolare considerazione per gli aspetti concernenti la sicurezza che potrebbero diventare problematici a causa della combinazione, ad es. per la presenza di effetti additivi)
- Se la combinazione dei principi attivi è già trattata nella letteratura medica scientifica, occorre presentare anche i riferimenti corrispondenti
- Nel riassunto della Clinical Overview si deve esporre soprattutto il rationale per la combinazione fissa di medicinali; si deve dimostrare sia l'efficacia dei singoli componenti, sia il beneficio atteso dalla combinazione; in modo analogo, per quanto riguarda la sicurezza (Summary of Clinical Safety), si devono discutere sia i profili di sicurezza dei singoli componenti, sia i possibili rischi speciali della combinazione (eventualmente con inclusione dei dati di sorveglianza post-marketing provenienti da tutto il mondo)
- Se almeno uno dei principi attivi non è ancora stato omologato da Swissmedic: presentare i dati essenziali all'interno di una documentazione clinica completa (cfr. capitolo «Requisiti di una domanda di omologazione con procedura ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer»)

9.3.2 Nuova combinazione fissa di medicinali con riferimento all'uso tradizionale

Requisiti qualitativi

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3

Requisiti preclinici

- Sintesi dei dati sperimentali e bibliografici non clinici sulla farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia, nonché valutazione del rischio nel modulo 2.4.

Requisiti clinici

- Dimostrazione del fatto che il medicamento fitoterapeutico o un medicamento equivalente (medicamento di confronto) è utilizzato a fini medici da almeno 30 anni, 15 dei quali in almeno un Paese UE/AELS
- Se ci si basa su un medicamento di confronto: dimostrazione del fatto che tale medicamento sia equivalente, sotto il profilo terapeutico o farmaceutico, al medicamento fitoterapeutico notificato.
- Se i singoli principi attivi vengono rimossi da una combinazione di principi attivi tradizionalmente utilizzata: dimostrazione del fatto che l'efficacia nell'indicazione proposta continua a essere plausibile o limitazione logica dell'indicazione.
- Dimostrazione che la sicurezza del medicamento fitoterapeutico è sufficientemente documentata e che l'efficacia è plausibilmente logica o dimostrazione conforme ai requisiti citati nel capitolo «Procedura di omologazione ordinaria».
- Presentazione di un Clinical Safety Summary (modulo 2.7.4).