Guida complementare
Modifiche ed estensioni dell’omologazione HAM

Numero di identificazione:	ZL300_00_001
Versione:	9.0
Valido dal:	01.06.2024

Indice

1 Definizioni, termini, abbreviazioni ... 3

1.1 Definizioni ... 3

1.1.1 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN} ... 3

1.1.2 Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB ... 3

1.1.3 Modifiche maggiori di tipo II ... 3

1.1.4 Estensioni dell'omologazione ... 4

1.1.5 Domanda collettiva ... 4

1.1.6 Testo collettivo ... 4

1.1.7 Domanda multipla ... 4

1.1.8 Domanda multipla collettiva ... 5

1.2 Abbreviazioni ... 5

2 Introduzione e obiettivi ... 6

3 Campo di applicazione ... 7

4 Basi giuridiche ... 7

5 Requisiti ... 7

5.1 Requisiti formali ... 8

5.2 Requisiti delle condizioni da soddisfare e della documentazione da presentare ... 8

5.2.1 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN} ... 8

5.2.2 Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB ... 8

5.2.3 Modifiche di tipo II ... 8

5.2.4 Estensioni dell'omologazione ... 9

5.2.4.1 Modifica del principio attivo 1a), 1b), 1c), 1e), 1f) ... 9

5.2.4.2 Modifica del principio attivo 1d) ... 9

5.2.4.3 Modifica della biodisponibilità 2a) ... 10

5.2.4.4 Modifica farmacocinetica 2b) ... 10

5.2.4.5 Modifica o aggiunta di un dosaggio 2c) ... 10

5.2.4.6 Modifica o aggiunta della forma farmaceutica 2d) ... 10

5.2.4.7 Modifica o aggiunta della via di somministrazione 2e) ... 11

6 Processo ... 11

6.1 Scadenze ... 11

6.2 Conferma di ricezione ... 11

6.3 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN} ... 12

6.4 Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB ... 12

6.5 Modifiche di tipo II ed estensioni dell'omologazione 13
6.6 Trattamento di modifiche riguardanti i Plasma Master Files (PMF) 13
6.7 Attuazione di modifiche e di estensioni dell'omologazione 14
7 Protezione dei documenti 14
8 Emolumenti 14
9 Assegnazione di nuovi numeri di omologazione e di dosaggio e codici delle confezioni 14
9.1 Assegnazione di un nuovo numero di omologazione 14
9.2 Assegnazione di un nuovo numero di dosaggio 17
9.3 Assegnazione di un nuovo codice della confezione 17

1 Definizioni, termini, abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN}

Modifiche aventi impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia e che il titolare dell'omologazione (TO) deve notificare per iscritto a Swissmedic dopo l'attuazione (*Do and Tell*). Sono denominate anche modifiche di tipo IA/IA_{IN}. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 21 OM.

Le modifiche di tipo IA devono essere notificate a Swissmedic dal titolare dell'omologazione entro dodici mesi dall'attuazione. Le modifiche di tipo IA_{IN} (IN: *Immediate Notification*) devono essere notificate a Swissmedic immediatamente dopo l'attuazione.

1.1.2 Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB

Modifiche minori diverse da quelle di tipo IA/IA_{IN}, da quelle maggiori di tipo II o da estensioni dell'omologazione. Sono denominate anche modifiche di tipo IB. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 22 OM.

Le modifiche di tipo IB devono essere notificate per iscritto a Swissmedic prima dell'attuazione. Se entro 60 giorni dalla ricezione di una notifica valida e della documentazione completa Swissmedic non solleva alcuna obiezione, la modifica è considerata approvata a decorrere dal primo giorno successivo alla scadenza del termine. Se entro tale termine Swissmedic solleva obiezioni, il titolare dell'omologazione ha tempo 30 giorni per presentare documentazione a sostegno o per inoltrare una notifica modificata che tenga conto delle obiezioni di Swissmedic.

1.1.3 Modifiche maggiori di tipo II

Modifiche che possono avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicamento e che non costituiscono un'estensione dell'omologazione. Sono denominate anche modifiche di tipo II. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 23 OM.

Le modifiche di tipo II devono essere approvate da Swissmedic prima dell'attuazione.

1.1.4 Estensioni dell'omologazione

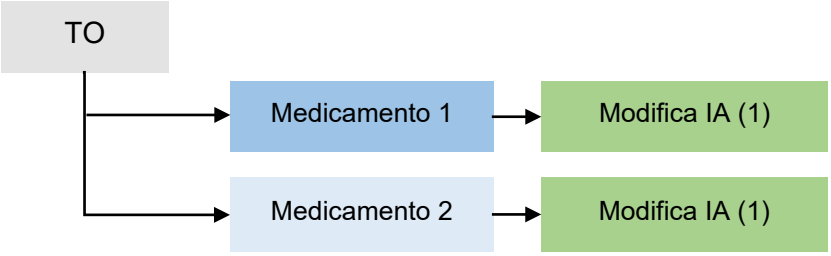
Le estensioni dell'omologazione sono modifiche che, prima dell'attuazione, devono essere approvate da Swissmedic con una nuova procedura di omologazione. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 24 OM.

1.1.5 Domanda collettiva

Le modifiche di tipo IA/IA_{IN}, IB o II possono essere raggruppate e inoltrate come domanda collettiva, a condizione che si tratti della stessa modifica per più medicamenti e che venga presentata per tutti la stessa identica documentazione.

Le estensioni dell'omologazione non possono essere presentate come domanda collettiva.

Le domande collettive che comportano anche variazioni alle informazioni professionali sul medicamento, nelle rubriche da 4 a 16 o nelle rubriche dell'informazione ai pazienti, sono ammesse solo se si tratta di testi collettivi. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 21 OM.



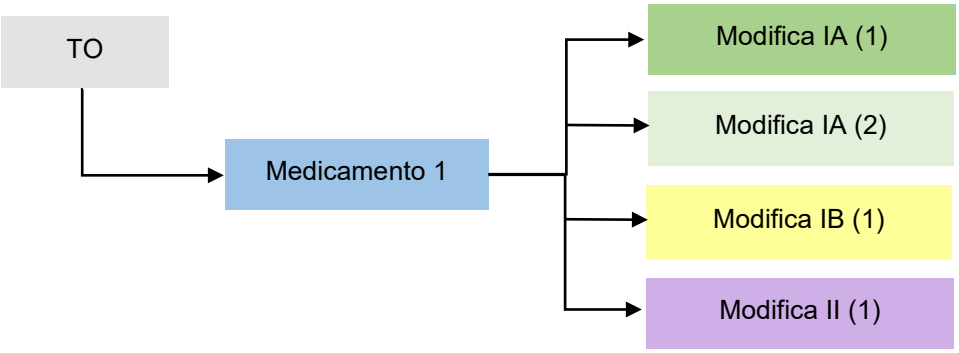
1.1.6 Testo collettivo

È considerato collettivo un testo in cui un titolare dell'omologazione presenta per diverse forme farmaceutiche dello stesso principio attivo un'informazione professionale comune sul medicamento o, se questa non è disponibile, un'informazione comune per i pazienti. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 22b cpv. 4 OOMed.

1.1.7 Domanda multipla

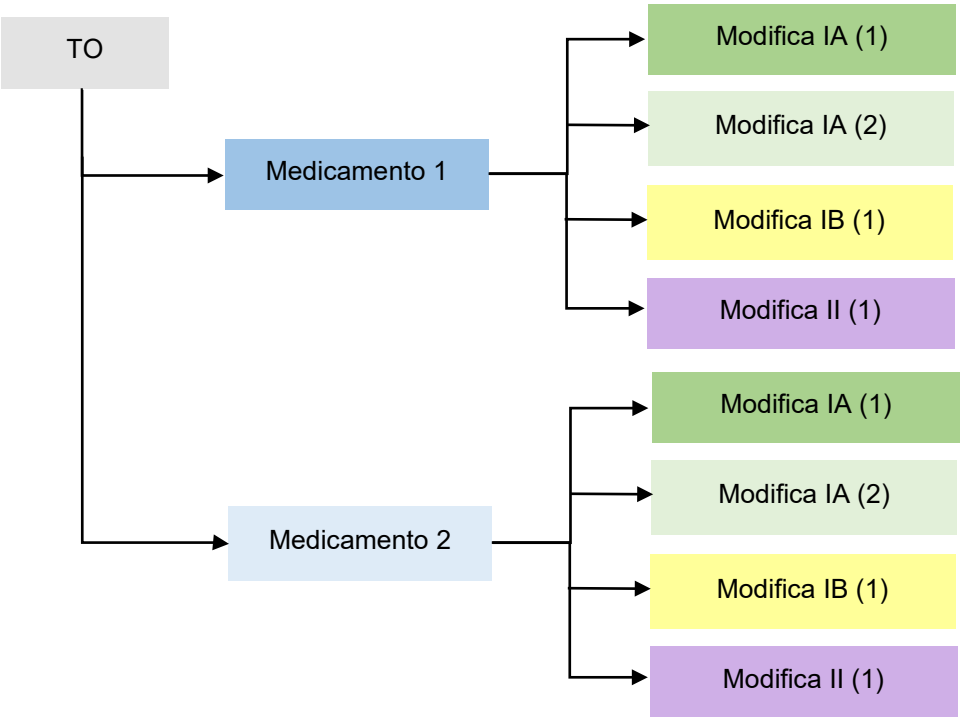
Diverse modifiche dello stesso tipo (ad es. più estensioni dell'omologazione) o di tipi differenti (IA, IB, II ed estensione dell'omologazione) possono essere presentate riunite in una domanda multipla, purché tutte riguardino lo stesso medicamento. L'elaborazione di tutte le modifiche presentate insieme, all'interno di una domanda multipla, prende come riferimento la modifica con scadenza più lontana nella domanda multipla. Tutte le modifiche vengono valutate e completate contemporaneamente.

Le modifiche rilevanti sotto il profilo della sicurezza e concernenti l'informazione professionale sul medicamento, l'informazione destinata ai pazienti e le domande di modifica che vengono elaborate nella procedura accelerata (POA), nella procedura per l'omologazione temporanea o nella procedura con notificazione preventiva, non possono far parte di domande multiple. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 22c OOMed.



1.1.8 Domanda multipla collettiva

Combinazione di domande collettive e multiple che si hanno, ad esempio, quando il titolare di un'omologazione presenta una modifica identica per due dei suoi medicamenti. Anche in questo caso si applicano invariabilmente le disposizioni sopra descritte in merito alle domande collettive e multiple.



1.2 Abbreviazioni

AO	Attestato di omologazione
DCI	Denominations Communes Internationales
IA	Modifica minore da notificare successivamente, al massimo entro dodici mesi dall'attuazione
IA_{IN}	Modifica minore da notificare successivamente, subito dopo l'attuazione, IN sta per *Immediate Notification*
IB	Modifica minore da notificare preventivamente
II	Modifica maggiore
i.m.	intramuscolare

i.v.	intravenoso
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicamenti e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
N. omol.	Numero di omologazione
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicamenti (OM; RS 812.212.21)
OMCF	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 7 settembre 2018 concernente l'omologazione semplificata e la procedura di notifica dei medicamenti complementari e fitoterapeutici (Ordinanza sui medicamenti complementari e fitoterapeutici, OMCF; RS 812.212.24)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicamenti (Ordinanza per l'omologazione di medicamenti, OOMed; RS 812.212.22)
PMF	Plasma Master File
PNP	Procedura con notificazione preventiva
POA	Procedura di omologazione accelerata
s.c.	sottocutaneo
TO	Titolare dell’omologazione

2 Introduzione e obiettivi

La presente guida complementare illustra le disposizioni in vigore per le modifiche e le estensioni dell’omologazione relative a medicamenti per uso umano. Nell’Allegato 7 OOMed (Lista delle modifiche secondo gli articoli 21-24 OM) sono indicate tutte le modifiche di tipo IA/IA_{IN}, IB e II nonché le estensioni dell’omologazione rilevanti per la Svizzera e per le quali è competente Swissmedic. L’allegato è articolato nel seguente modo:

A. Modifiche regolamentatrici
B. Modifiche della qualità
C. Modifiche concernenti la sicurezza, l’efficacia e la farmacovigilanza
X. Modifiche riguardanti il PMF (Plasma Master Files)
Y. Diverse modifiche concernenti medicamenti complementari e fitoterapeutici
Z. Estensioni dell’omologazione

I numeri di variazione europei (variation numbers, ad es. B.I.a.2) e i relativi requisiti sono stati ampiamente ripresi dalla Variation Guideline europea (*Guidelines 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*) e adeguati in base alle leggi e alle disposizioni vigenti in Svizzera.

In corrispondenza delle singole modifiche sono riportate le condizioni da soddisfare e la documentazione da inoltrare. Qualora, per le modifiche riprese dalla Variation Guideline europea, determinate condizioni e/o requisiti della documentazione non fossero valevoli in Svizzera, tale circostanza è documentata come «non applicabile in Svizzera» (si veda ad es. la modifica B.II.b.2).

Le modifiche specifiche per la Svizzera iniziano, alle lettere A e C, sempre con numeri che partono da 100 (ad es. A.100 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione senza presentazione di dati scientifici).

Alle lettere X e Y sono riportate unicamente modifiche specifiche per la Svizzera.

Essendo rivolta agli organi amministrativi, la guida complementare non stabilisce 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. La pubblicazione deve garantire alla richiedente una presentazione trasparente dei requisiti di Swissmedic da soddisfare, affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate il più rapidamente ed efficientemente possibile.

3 Campo di applicazione

La guida complementare si applica ai settori di Swissmedic che si occupano di omologazione, autorizzazioni e sorveglianza del mercato per le domande di modifica e/o di estensione dell'omologazione di medicamenti per uso umano, che pervengono a Swissmedic dall'entrata in vigore della versione rivista della Legge sui medicamenti e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici - LATer).

4 Basi giuridiche

Artt. 21-25 OM, artt. 22a-22c e Allegato 7 OOMed nonché OEm-Swissmedic (e in particolare l'Allegato 1).

5 Requisiti

In Svizzera sono note le seguenti tipologie di domande in funzione dei possibili effetti in termini di qualità, sicurezza ed efficacia:

- Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN}
- Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB
- Modifiche maggiori di tipo II
- Estensioni dell'omologazione

L'assegnazione delle modifiche alla relativa categoria è indicata nell'Allegato 7 OOMed (Lista delle modifiche secondo gli articoli 21-24 OM).

Se una modifica non compare nella lista, può essere inoltrata come «Altra modifica», che di norma viene catalogata 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. Le modifiche del tipo «Altra modifica» sono reperibili nel formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione*, alle singole modifiche (ad es. B.I.a.1.z) e rispettivamente alla fine del capitolo A. Modifiche regolamentatrici (A.z Altra modifica regolamentatrice), del capitolo B. Modifiche della qualità (B.z Altra modifica della qualità) o del capitolo C. Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza (C.I.z Altra modifica concernente la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza).

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».

Le modifiche e le estensioni dell'omologazione possono portare all'assegnazione di nuovi numeri di omologazione, numeri di dosaggio o codici delle confezioni (si veda capitolo 9).

5.1 Requisiti formali

Trovano applicazione le disposizioni conformi all'Allegato 7 OOMed, formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione MUU* e guida complementare *Requisiti formali*.

5.2 Requisiti delle condizioni da soddisfare e della documentazione da presentare

5.2.1 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN}

Per le modifiche di tipo IA/IA_{IN} occorre soddisfare tutte le condizioni corrispondenti e presentare la documentazione pertinente. Il titolare dell'omologazione conferma, apponendo una crocetta nella casella del formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione*, che le condizioni sono soddisfatte ovvero che la documentazione è stata presentata. Qualora una o più delle condizioni non siano soddisfatte e la modifica non sia specificatamente elencata come di tipo II, occorre presentare una modifica di tipo IB.

Per le modifiche di tipo IA/IA_{IN} è necessario indicare la data di attuazione nel relativo campo del formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione*[1]. Si tratta di una data riferita al passato. Se tra la data di attuazione e la data di presentazione della modifica sono trascorsi oltre dodici mesi, per modifiche di tipo IA, ovvero oltre un mese per le modifiche di tipo IA_{IN}, occorre presentare una modifica di tipo IB.

5.2.2 Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB

Per le modifiche di tipo IB occorre presentare la documentazione pertinente. Il titolare dell'omologazione conferma, apponendo una crocetta nella casella del formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione*, che la documentazione è stata presentata.

5.2.3 Modifiche di tipo II

Generalmente per le modifiche di tipo II la documentazione da produrre non è definita, poiché l'entità di quest'ultima può differire a seconda del tipo di modifica. Per singole modifiche di tipo II è stata definita la documentazione da produrre (ad es. come descritto al punto B.I.e.1).

L'approvazione di determinate modifiche di tipo II, cioè di estensioni dell'indicazione (si veda C.I.6 *Modifica o modifiche della o delle indicazioni terapeutiche*) e di nuove raccomandazioni sulla

[1] Eccezione: non è necessaria alcuna data se la modifica IA/IA_{IN} è parte di una domanda multipla che comprenda anche modifiche IB, II o estensioni dell'omologazione.

posologia (si veda C.I.101 *Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in considerazione di nuovi dati sulla posologia*) può essere collegata solo a un obbligo PSUR.
Per quanto riguarda la procedura per l'omologazione temporanea si rimanda alla GC *Omologazione temporanea per medicamenti per uso umano*.

5.2.4 Estensioni dell'omologazione

I nuovi elementi delle estensioni che non sono ancora stati omologati in Svizzera devono essere documentati ai sensi degli articoli 3, 4 e 5 OOMed. Per gli elementi conosciuti è possibile basarsi sulla documentazione del medicamento già omologato.

Se per un medicamento si richiede un'estensione dell'omologazione, occorre provare che le cognizioni acquisite sull'efficacia preclinica e clinica, sulla sicurezza e sulla tollerabilità su cui si è fondata l'omologazione del medicamento sono trasferibili all'estensione dell'omologazione stessa.

Tipo ed entità delle prove necessarie dipendono dalle proprietà chimico-fisiche e farmacologiche del principio attivo, del dosaggio, della forma farmaceutica e della via di somministrazione. Il titolare dell'omologazione deve fornire una valutazione sommaria e una motivazione scientifica delle prove scelte a dimostrazione della trasferibilità, sotto forma di presa di posizione, come parte del Nonclinical and Clinical Overview. Nella lettera accompagnatoria occorre indicare brevemente che per determinati elementi si è ricorsi a dati più recenti e specificare i paragrafi contenenti la motivazione della trasferibilità.

L'approvazione di estensioni dell'omologazione può essere legata a un obbligo PSUR.

Per quanto riguarda la procedura per l'omologazione temporanea si rimanda alla GC *Omologazione temporanea per medicamenti per uso umano*.

Le seguenti indicazioni si riferiscono al formato CTD.

5.2.4.1 Modifica del principio attivo 1a), 1b), 1c), 1e), 1f)

Requisiti sulla qualità
- Documentazione completa: Sezione 2.3 + Modulo 3.
- Vengono accettati CEP o DMF: in tal caso occorre farvi riferimento nella sezione 3.2.S.

Requisiti preclinici
- Documentazione preclinica completa: Sezioni 2.4, 2.6 e Modulo 4.

Requisiti clinici
- La documentazione da presentare dipende dal tipo di modifica richiesta.

5.2.4.2 Modifica del principio attivo 1d)

Requisiti sulla qualità
- Documentazione completa: Sezione 2.3 + Modulo 3.
- Vengono accettati CEP o DMF: in tal caso occorre farvi riferimento nella sezione 3.2.S.
- Ev. consultare anche la guida *EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006 (comparability).*

Requisiti preclinici
- Documentazione preclinica completa: Sezioni 2.4, 2.6 e Modulo 4.

Requisiti clinici

- Documentazione clinica completa: Sezioni 2.5, 2.7 e Modulo 5.

5.2.4.3 Modifica della biodisponibilità 2a)

Swissmedic raccomanda di chiarire in anticipo i requisiti formali nell'ambito di un incontro preliminare alla presentazione (presubmission meeting).

5.2.4.4 Modifica farmacocinetica 2b)

(Ad es. modifica del tasso di rilascio)
Swissmedic raccomanda di chiarire in anticipo i requisiti formali nell'ambito di un incontro preliminare alla presentazione (presubmission meeting).

5.2.4.5 Modifica o aggiunta di un dosaggio 2c)

Requisiti sulla qualità

- Sezione completa 3.2.P.

Requisiti di conformità alle GMP:

- Documentazione completa secondo il documento ZL000_00_036_WL Guida complementare Conformità alla GMP dei fabbricanti esteri

Requisiti preclinici

- Eventuali punti critici sotto il profilo della sicurezza vanno elencati nella sezione 2.4; occorre stilare un'analisi dei rischi/benefici in relazione al nuovo dosaggio, tenendo particolarmente conto dei margini di sicurezza.

Requisiti clinici

- Motivazione del nuovo dosaggio nonché prova del fatto che esso è appropriato e che i risultati clinici dei precedenti dosaggi sono trasferibili al nuovo.
- Se il nuovo dosaggio è correlato a una nuova posologia, si vedano anche i requisiti per la documentazione relativa al punto C.I.101 *Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in considerazione di nuovi dati sulla posologia.*

5.2.4.6 Modifica o aggiunta della forma farmaceutica 2d)

Requisiti sulla qualità

- Sezione completa 3.2.P.

Requisiti di conformità alle GMP:

- Documentazione completa secondo il documento ZL000_00_036_WL Guida complementare Conformità alla GMP dei fabbricanti esteri

Requisiti preclinici

- Studi sperimentali sulla formulazione.
- Per medicamenti topici occorre verificare che la tollerabilità locale (ad es. studi su irritazioni agli occhi e cutanee, accertamento del potenziale di sensibilizzazione e fototossicità), nonché l'esposizione sistemica siano testate a livello sperimentale con il medicamento notificato per l'omologazione. Qualora vi siano segni del fatto che con la nuova forma farmaceutica l'esposizione sistemica è nettamente superiore, occorre presentare opportuni studi sperimentali eseguiti su animali.

Requisiti clinici

- Motivazione della nuova forma farmaceutica nonché prova del fatto che essa è appropriata e che i risultati clinici delle precedenti forme farmaceutiche sono trasferibili alla nuova.

- Studio sulla bioequivalenza tra la nuova forma farmaceutica e quella già omologata (Sezione 5.3.1.2).
- Qualora la nuova forma farmaceutica non sia bioequivalente a quella già omologata, occorre presentare dati farmacocinetici completi (Sezione 5.3.3.1) (ev. comprensivi di studio sull'effetto correlato al cibo).

5.2.4.7 Modifica o aggiunta della via di somministrazione 2e)

Requisiti sulla qualità

- Nel caso in cui la nuova via di somministrazione comporti la modifica di parti della documentazione sulla qualità, occorre presentare una sezione 3.2.P opportunamente integrata, unitamente a un indice delle modifiche e a una comparazione tabellare.

Requisiti preclinici

- Studi sperimentali della nuova via di somministrazione (nuovi studi con la nuova via di somministrazione oppure studi di «bridging»).
- Per le forme topiche: studi sperimentali sulla tollerabilità locale (ad es. studi su irritazioni a occhi e cutanee, accertamento del potenziale di sensibilizzazione e fototossicità) del medicamento notificato per l'omologazione (formulazione finale).

Requisiti clinici

- Motivazione della nuova via di somministrazione nonché prova del fatto che essa è appropriata e che i risultati clinici della precedente via di somministrazione sono trasferibili alla nuova via di somministrazione.
- Studi sulla farmacocinetica (sezione 5.3.1 e 5.3.3), in particolare studi sulla biodisponibilità (sezione 5.3.1.1 e 5.3.1.2).
- Qualora si tratti della stessa forma farmaceutica (ad es. finora subcutanea, ora intramuscolare o viceversa, senza variazione della soluzione da iniettare), può essere sufficiente un bridging farmacocinetico.
- Se la nuova via di somministrazione è abbinata a una nuova forma farmaceutica (ovvero a ulteriori modifiche, ad es. nuovo dosaggio, rilascio ritardato ecc.), occorre presentare studi sull'efficacia e sulla sicurezza (sezione 5.3.5).

6 Processo

6.1 Scadenze

Trovano applicazione i tempi di elaborazione secondo la Guida complementare *Termini per le domande di omologazione* con la peculiarità descritta al capitolo 1.1.7, secondo cui per tutte le modifiche presentate all'interno di una domanda multipla vale la scadenza della domanda con il termine prescritto più lungo.

6.2 Conferma di ricezione

La data della conferma di ricezione vale come punto d'inizio per l'elaborazione.

Per tutte le domande pervenute con successo tramite il portale Swissmedic viene generata una conferma di ricezione elettronica (*Acceptance of delivery)*. Gli utenti che non si avvalgono del portale ricevono per posta una conferma di ricezione per le modifiche minori di tipo IA, IA_{IN} o IB da notificare. Per le modifiche di tipo II e le estensioni dell'omologazione non viene inviata alcuna conferma di ricezione.

6.3 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA$_{IN}$

Il titolare dell'omologazione può considerare accettata la notifica di una modifica già attuata, se Swissmedic entro e non oltre 30 giorni civili dalla conferma di ricezione non invia un'opposizione scritta, oppure se l'approvazione della notifica è già preventivamente visibile nel portale Swissmedic. Data e decisione sono visibili nel portale Swissmedic. In caso di approvazione, per le modifiche di tipo IA/IA$_{IN}$ non viene inviata alcuna disposizione.

Qualora la notifica debba essere oggetto di contestazione sotto il profilo della forma o della sostanza, Swissmedic invia una disposizione intermedia entro e non oltre 30 giorni civili dalla conferma di ricezione. Entro il termine prescritto dev'essere inoltrata la documentazione mancante ovvero presentato il tipo di modifica corretto sotto forma di nuova domanda o di nuova notifica. Nel caso in cui il tipo di modifica corretto e/o la documentazione da inoltrare non pervengano entro il termine stabilito, Swissmedic dispone il rigetto della domanda. Il titolare dell'omologazione può considerare accettata la notifica di una modifica corretta se Swissmedic, entro e non oltre 30 giorni civili dalla conferma di ricezione della notifica corretta, non invia un'opposizione scritta oppure se l'approvazione della notifica è già preventivamente visibile nel portale Swissmedic. In caso di rigetto viene inviata una disposizione al riguardo e la modifica dovrà essere cancellata.

Se nell'ambito di modifiche di tipo IA/IA$_{IN}$ dovesse rendersi necessaria una revisione dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione, Swissmedic ne prenderà unicamente atto e non li restituirà al titolare dell'omologazione come approvati tramite disposizione scritta. Il titolare è responsabile affinché i testi vengano sempre pubblicati nella versione più aggiornata.

6.4 Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB

Il titolare dell'omologazione può considerare la notifica come accettata e attuarla se Swissmedic, entro e non oltre 60 giorni civili dalla ricezione di una notifica valida e della documentazione completa (cioè dopo il controllo formale avvenuto con esito positivo[2]) non invia un'opposizione scritta oppure l'approvazione della notifica è già preventivamente visibile nel portale Swissmedic. Data e decisione sono visibili nel portale Swissmedic. In caso di approvazione non viene inviata alcuna disposizione per le modifiche di tipo IB, a meno che con l'approvazione non vengano disposte condizioni (ad es. successiva presentazione di dati di stabilità) o non venga assegnato un nuovo codice della confezione.

Una modifica riguardo a sicurezza, efficacia e farmacovigilanza C.I.2 a) (tipo IB), con cui viene notificata l'integrazione di una nuova indicazione, una nuova via di somministrazione, una nuova forma farmaceutica, un nuovo dosaggio o una nuova posologia del medicamento/preparato di riferimento nelle informazioni sul medicamento del medicamento essenzialmente analogo secondo l'articolo 12 LATer, può essere presentata al più presto il giorno successivo alla scadenza della protezione dei documenti accordata per tale indicazione, via di somministrazione, forma farmaceutica, dosaggio o posologia.

Qualora la notifica debba essere oggetto di contestazione sotto il profilo della forma, Swissmedic invia una disposizione intermedia entro e non oltre 10 giorni civili dalla conferma di ricezione della notifica.

[2] È visibile nel portale Swissmedic non oltre 10 giorni civili dalla conferma di ricezione della notifica. Gli utenti che non si avvalgono del portale possono presumere che il controllo formale sia avvenuto con esito positivo se Swissmedic entro e non oltre 10 giorni civili dalla ricezione non invia loro una disposizione intermedia.

Entro il termine di 30 giorni civili dev'essere inoltrata la documentazione mancante ovvero presentato il tipo di modifica corretto sotto forma di nuova domanda. .

Qualora la notifica debba essere oggetto di contestazione sotto il profilo della sostanza, Swissmedic invia una disposizione intermedia entro e non oltre 60 giorni civili dal controllo formale avvenuto con esito positivo. La documentazione mancante deve essere integrata dal richiedente entro 30 giorni civili dalla ricezione della disposizione intermedia. Se la documentazione richiesta non perviene entro il termine stabilito, Swissmedic dispone il rigetto della domanda.

Il titolare dell'omologazione può considerare accettata la notifica di una modifica corretta nella sostanza se Swissmedic, entro e non oltre 60 giorni civili dalla conferma di ricezione della notifica corretta, non invia un'opposizione scritta oppure se l'approvazione della notifica è già preventivamente visibile nel portale Swissmedic. In caso di rigetto viene inviata una disposizione al riguardo.

Se nell'ambito di modifiche di tipo IB dovesse rendersi necessaria una revisione dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione, Swissmedic ne prenderà unicamente atto e non li restituirà al titolare dell'omologazione come approvati tramite disposizione scritta. Il titolare dell'omologazione è responsabile affinché i testi vengano sempre pubblicati nella versione più aggiornata.

6.5 Modifiche di tipo II ed estensioni dell'omologazione

La domanda che abbia superato il controllo formale viene contrassegnata nel portale con la dicitura «*Formal control completed*». Gli utenti che non si avvalgono del portale possono presumere che il controllo formale sia stato superato se Swissmedic, entro e non oltre 30 giorni civili dalla ricezione della domanda (fa fede la data del timbro postale), non invia un'opposizione scritta.

Modifiche di tipo II ed estensioni dell'omologazione vengono sempre completate con la relativa disposizione scritta (approvazione, rigetto o rigetto parziale).

6.6 Trattamento di modifiche riguardanti i Plasma Master Files (PMF)

Per ciascun PMF la domanda viene inoltrata per una o più modifiche PMF in base alla categoria più elevata (tipo II, IB, IA/IA_{IN}) secondo la classificazione della linea guida europea al punto «B.V.a.1 PMF / VAMF» ovvero «D. PMF / VAMF» *(Guidelines 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*).

La presentazione di un aggiornamento annuale (Annual Update) del PMF vale come adempimento di una condizione per l'omologazione e non è una domanda di modifica. Gli aggiornamenti annuali del PMF possono essere presentati come domanda multipla congiuntamente alle modifiche del PMF (cfr. capitolo X Modifiche concernenti il PMF nel formulario Modifiche ed estensioni dell'omologazione).

6.7 Attuazione di modifiche e di estensioni dell'omologazione

Prima della notifica (modifiche di tipo IA e IA_{IN}), dopo lo scadere del termine di attesa in assenza di obiezioni da parte di Swissmedic (modifiche di tipo IB) ovvero dopo l'approvazione (modifiche di tipo II ed estensioni dell'omologazione) la modifica del medicamento si considera approvata. Secondo la Legge sugli agenti terapeutici, da questo momento, di regola, può continuare a essere commercializzato solo il medicamento modificato. In caso di modifiche ed estensioni dell'omologazione, Swissmedic concede un termine di transitorio per l'attuazione:

- i medicamenti che il titolare dell'omologazione aveva già fornito al commercio all'ingrosso o al dettaglio al momento dell'approvazione della modifica possono essere venduti fino a esaurimento nella forma in cui sono stati consegnati.
- Per tutti gli altri prodotti l'attuazione deve avvenire con la produzione della partita successiva ovvero con la successiva ristampa degli elementi della confezione, in ogni caso non oltre un anno dall'approvazione. Fanno eccezione le merci già approvate per il mercato.
- Fanno eccezione le modifiche rilevanti ai fini della sicurezza, per le quali Swissmedic, in linea con la prassi finora adottata, disporrà di regola un'attuazione immediata.
- In casi eccezionali appositamente richiesti e sufficientemente giustificati, Swissmedic può approvare termini di implementazione posticipati per le modifiche che devono essere attuate contemporaneamente in tutto il mondo (Replacement Change; in particolare modifiche della qualità p. es. altri fabbricanti di principi attivi, sostituzione di metodi o scambio di pilastri).

Il titolare dell'omologazione è responsabile affinché i testi sull'informazione del medicamento vengano sempre pubblicati nella versione più aggiornata delle lingue richieste.

7 Protezione dei documenti

Si applicano le disposizioni prescritte dalla guida complementare *Protezione dei documenti*.

8 Emolumenti

Vengono applicati gli emolumenti ai sensi della OEm-Swissmedic.

9 Assegnazione di nuovi numeri di omologazione e di dosaggio e codici delle confezioni

9.1 Assegnazione di un nuovo numero di omologazione

Per le seguenti estensioni dell'omologazione ovvero modifiche viene assegnato un **nuovo numero di omologazione**:

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
Z1. Forma farmaceutica nuova o aggiuntiva	Soluzione – Compresse – Pomata	-
Z2. Nuova composizione	Passaggio da albumina bovina ad albumina umana	Eccezione: non si applica in caso di aggiornamento annuale (Annual Update)

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
		di vaccini antinfluenzali stagionali (si veda D2.).
Z2.1 Modifica relativa a principio attivo, sale, estere		Eccezione: non si applica in caso di modifica chimica minima alla molecola del principio attivo (ad es. passaggio da monoidrato a diidrato), per la quale, in accordo con i reparti specialistici Quality e Clinical Assessment, non va dimostrata alcuna bioequivalenza.
Z2.2 Nuova formulazione finalizzata a una modifica farmacocinetica	Rilascio modificato: Rilascio lento, rilascio prolungato ecc.	
Z2.3 Stesso medicamento con/senza zucchero	Preparati contro la tosse	
Z2.4 Stesso medicamento con/senza conservanti	Gocce per gli occhi, gocce nasali, anestetici	
Z.2.5 Vaccino anti-COVID-19 supplementare con principio attivo modificato relativamente alle nuove varianti del SARS-CoV-2, compresa la sostituzione o l'aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una regione codificante oppure di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o regioni codificanti		
Z3. Nuova indicazione / Nuovo ambito di applicazione, ma stesso principio attivo **e** nuova denominazione del medicamento	Parkinson vs. sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome) Disfunzione erettile vs. ipertonia polmonare arteriosa	In contrapposizione vi è la domanda C.I.6. di tipo II (estensione dell'indicazione).
Z4 Nuovo contenitore primario supplementare per somministrazione parenterale oppure nuovo sistema di somministrazione supplementare. Valutazione secondo Standard Terms EDQM	Sostanze biotecnologiche/biologiche nell'ordine dei mg e dei µg, ad es. fattori di crescita, interleuchine, interferone Mezzo di contrasto in siringhe preriempite, fiale ecc. Immunoglobuline, insuline, vaccini ecc.: finora in	Motivo: assorbimento differenziato dei principi attivi sulla superficie del materiale d'imballaggio primario, la tracciabilità[3] dev'essere garantita. È considerata come domanda per una nuova forma farmaceutica (nuova forma farmaceutica combinata, vedere Standard Terms EDQM).

[3] La tracciabilità presso il titolare dell'omologazione non è identica alla tracciabilità presso Swissmedic (Swissmedic riceve un segnale e deve essere in grado di dire quale medicamento era interessato in ogni singolo caso)

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
	fialetta, ora anche come siringa preriempita oppure finora come siringa preriempita, ora anche come penna preriempita	Nessun nuovo numero di omologazione in caso di modifica della forma del contenitore primario.
Z5. Contenitore primario supplementare con ausilio di dosaggio per forme semisolide	Tubetto e ora in aggiunta un dispenser a pressione	Se si abbandona il primo imballaggio primario entro sei mesi, si può mantenere lo stesso numero di omologazione.
Z6. Sistema di somministrazione supplementare (inalatore) per prodotti da inalazione	Nuovo dispositivo medico (medical device) con «eFeatures» addizionali per l'inalazione del medicamento omologato, se si devono omologare confezioni combinate di medicamento e dispositivo medico	
Z7. Contenitore primario supplementare in caso di preparati oftalmici	Gocce per gli occhi in contenitore multidose e ora gocce per gli occhi in contenitore monodose	Se si abbandona l'imballaggio primario entro sei mesi, si può mantenere lo stesso numero di omologazione.
Z8. Medicamento supplementare con nuova via di somministrazione destinato all'auto-somministrazione da parte dei pazienti	Forma farmaceutica parenterale con nuova via di somministrazione (p.es. s.c. anziché i.v.) che i pazienti possono ora somministrarsi in modo autonomo (mentre prima era necessario l'intervento di personale medico)	È richiesta l'informazione destinata ai pazienti
Z9. Polvere con/senza solvente	Polvere per la fabbricazione di una soluzione iniettabile: ora, polvere e solvente per la fabbricazione di una soluzione iniettabile	Con l'omissione o la nuova inclusione del solvente, deve essere utilizzato un termine standard EDQM diverso, il che dà luogo a un nuovo numero di omologazione. Di conseguenza, deve essere presentata una domanda di estensione dell'omologazione 2. d (modifica o aggiunta della forma farmaceutica).

9.2 Assegnazione di un nuovo numero di dosaggio

Per le seguenti estensioni dell'omologazione ovvero modifiche viene assegnato un **nuovo numero di dosaggio**. Ciò comporta sempre anche una modifica del codice della confezione:

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
D1. Nuovo dosaggio per forme solide e semisolide	Compresse da 5 mg e d'ora in poi ovvero in aggiunta da 10 mg Crema, ad es. al 2% e ora all'1%	
D2. Nuova composizione di vaccini antinfluenzali stagionali	Annual update: modifica annuale dei ceppi virali sulla base delle raccomandazioni dell'OMS	
D3. Soluzioni		
D3.1 Nuova concentrazione		
D3.2 Nuova dimensione della confezione ovvero nuovo dosaggio per soluzioni iniettive in dose singola (cioè stessa concentrazione ma volumi differenti e la dose totale viene somministrata come dose singola)		
D3.3 Nuova quantità di principio attivo in polvere da sciogliere		Corrisponde anche a D3.1 Nuova concentrazione
D4. Nuovo aroma o aroma aggiuntivo		
D5. Nuovo colorante o colorante aggiuntivo		
D6. Con/senza profumo		Il profumo viene dichiarato fra gli «aromatici». Pertanto, per quel che concerne l'obbligo di dichiarazione, da comparare con gli aromatizzanti (non con i conservanti).

9.3 Assegnazione di un nuovo codice della confezione

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
P1. Confezione nuova o modificata	30 compresse + 100 compresse Pomata da 30 g + pomata da 100 g	
P2. Contenitore primario		

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
P2.1 Contenitore primario supplementare	Barattolo + blister Blister con stampa a dispersione + blister perforato con dosi unitarie	Per somministrazione parenterale: vedere Z5. Per forme farmaceutiche semisolide: vedere anche Z6.
P2.2 Dimensione aggiuntiva della fiala mantenendo inalterata la quantità di sostanza secca	40 mg in fiala da 25 ml, + 40 mg in fiala da 50 ml	Precisazione nell'informazione professionale nella rubrica Confezioni (polvere per soluzione per infusione in fiale da 25 ml).
P.2.3 Nuovi contenitori primari per soluzioni di base iniettabili		Solo per infusioni con ad es. glucosio, NaCl, bicarbonato, glucosalina. Attenzione: nuovo numero di dosaggio per nuovo dosaggio / concentrazioni vs. diverse confezioni primarie (sacca, bottiglia ecc.)
P3. Nuova designazione del medicamento da parte del titolare dell'omologazione nuovo o invariato	In caso di nuovo titolare dell'omologazione: DCI-Azienda A ⇨ DCI-Azienda B In caso di titolare dell'omologazione invariato: DCI-Azienda esempio A ⇨ DCI-Azienda esempio B	Eccezione: se viene cancellata l'aggiunta «nuova formula», «nuova formulazione» ecc., dopo essere stata inserita per un periodo di almeno 5 anni a causa della riformulazione relativa ai principi attivi, non verrà assegnato alcun nuovo codice della confezione. -
P4. Nuovo volume (concentrazione identica) in forme liquide in contenitori multidose		Per gli emoderivati e p. es. Metoject (da 0,15 a 0,6 ml) vedere anche il nuovo numero di dosaggio = nuovo formato della confezione o dosaggio

Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
9.0	Revisione generale del capitolo 9	wph, lm, vas, sab, irk, vy
8.2	Modifiche nel capitolo 9 (polvere con/senza solvente)	lm
8.1	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
8.0	Capitoli 5.2.4.5 / 5.2.4.6 – Integrazione della documentazione richiesta/dei documenti richiesti comprovanti le GMP (prove complete della verifica di conformità alle GMP dei fabbricanti esteri) Capitolo 6.7 – Introduzione dei termini di implementazione posticipati per i Replacement Change appositamente richiesti e sufficientemente giustificati Suffisso HMV4 rimosso	stb
7.0	Adeguamento a seguito dell'ampliamento del campo di applicazione delle omologazioni temporanee.	stb, lm, nma, hv
6.0	Aggiornamento a seguito della separazione delle modifiche relative ai medicamenti veterinari da quelle relative ai medicamenti per uso umano (revisione della normativa MVet)	stb
5.1	Precisazione (P1.) e nuovo punto (P12.) in merito all'assegnazione di nuovi codici d'imballaggio nel capitolo 9 e modifiche dei nomi dei reparti	stb
5.0	Introduzione della regolamentazione sull'assegnazione di un nuovo numero di omologazione in caso di adattamento dei vaccini anti-Covid-19 alle nuove varianti del SARS-CoV-2 nel capitolo 9.1 (Z10.).	stb
4.1	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
4.0	Integrazione/Precisazione nel capitolo 9.1 sotto Z5.	stb
3.0	Integrazione nel capitolo 6.4 a seguito delle precisazioni apportate al testo sulla protezione dei documenti.	stb, ze
2.0	Inclusione di un ulteriore caso per l'assegnazione di un nuovo numero di omologazione (capitolo 9.1), precisazioni nel capitolo 5 (tra l'altro a proposito della lista del CMDh con modifiche impreviste) e nel capitolo 6.6 (eventuali modifiche del PMF possono essere presentate come domanda multipla congiuntamente all'aggiornamento annuale del PMF).	stb, wer
1.0	Attuazione OATer4	stb, wer