

**Indice**

<b>1</b>	<b>Definizioni, termini, abbreviazioni</b> .....	<b>2</b>
1.1	Definizioni.....	2
1.1.1	Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA <sub>IN</sub> .....	2
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.....	3
1.1.5	Domanda collettiva .....	3
1.1.6	Testo collettivo.....	3
1.1.7	Domanda multipla.....	4
1.1.8	Domanda multipla collettiva .....	4
1.2	Abbreviazioni .....	5
<b>2</b>	<b>Introduzione e obiettivi</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Campo di applicazione</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Basi giuridiche</b> .....	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Requisiti</b> .....	<b>6</b>
5.1	Requisiti formali .....	7
5.2	Requisiti delle condizioni da soddisfare e della documentazione da presentare .....	7
5.2.1	Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA <sub>IN</sub> .....	7
5.2.2	Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB .....	7
5.2.3	Modifiche di tipo II.....	7
5.2.4	Estensioni dell'omologazione.....	7
5.2.4.1	Modifica del principio attivo 1a), 1b), 1c), 1e), 1f).....	8
5.2.4.2	Modifica del principio attivo 1d).....	8
5.2.4.3	Modifica della biodisponibilità 2a) .....	8
5.2.4.4	Modifica farmaco-cinetica 2b).....	8
5.2.4.5	Modifica o aggiunta di un dosaggio 2c).....	8
5.2.4.6	Modifica o aggiunta della forma farmaceutica 2d).....	8
5.2.4.7	Modifica o aggiunta della via di somministrazione 2e) .....	9
5.2.4.8	Modifica o aggiunta di una specie animale destinataria, impiegata nella produzione alimentare (animale da reddito) 3). .....	9
<b>6</b>	<b>Processo</b> .....	<b>10</b>
6.1	Scadenze .....	10
6.2	Conferma di ricezione.....	10
6.3	Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA <sub>IN</sub> .....	10
6.4	Modifiche minori da notificare preventivamente di tipo IB .....	10
6.5	Modifiche di tipo II ed estensioni dell'omologazione.....	11
6.6	Treatmento di modifiche riguardanti i Plasma Master Files (PMF) .....	11
6.7	Attuazione di modifiche e di estensioni dell'omologazione.....	12

<b>7</b>	<b>Protezione dei documenti .....</b>	<b>12</b>
<b>8</b>	<b>Emolumenti.....</b>	<b>12</b>
<b>9</b>	<b>Assegnazione di nuovi numeri di omologazione e di dosaggio e codici delle confezioni.....</b>	<b>12</b>
9.1	Assegnazione di un nuovo numero di omologazione .....	12
9.2	Assegnazione di un nuovo numero di dosaggio.....	14
9.3	Assegnazione di un nuovo codice della confezione .....	15

### Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto autrice / autore
5.1	01.08.2021	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	01.06.2021	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	01.03.2021	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
4.0	01.09.2020	Integrazione/Precisazione nel capitolo 9.1 sotto Z5.	stb
3.0	01.12.2019	Integrazione nel capitolo 6.4 a seguito delle precisazioni apportate al testo sulla protezione dei documenti.	stb, ze
2.0	09.05.2019	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	01.01.2019	Attuazione OATer4	stb, wer

## 1 Definizioni, termini, abbreviazioni

### 1.1 Definizioni

#### 1.1.1 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA<sub>IN</sub>

Modifiche aventi impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia e che il titolare dell'omologazione deve notificare per iscritto a Swissmedic dopo l'attuazione (*Do and Tell*). Sono denominate anche modifiche di tipo IA/IA<sub>IN</sub>. 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<sub>IN</sub> (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<sub>IN</sub>, 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.

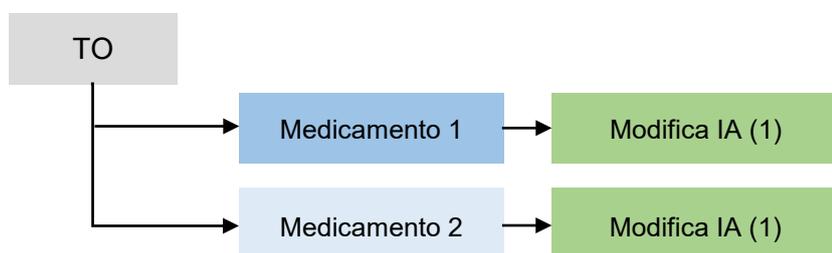
### 1.1.5 Domanda collettiva

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

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

Modifiche identiche concernenti un medicamento per uso umano e uno per uso veterinario 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 (MUU) o da 4 a 6 (MVet) o nelle rubriche dell'informazione ai pazienti o del foglietto illustrativo di medicinali veterinari, sono ammesse solo se si tratta di testi collettivi. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 21 OM.



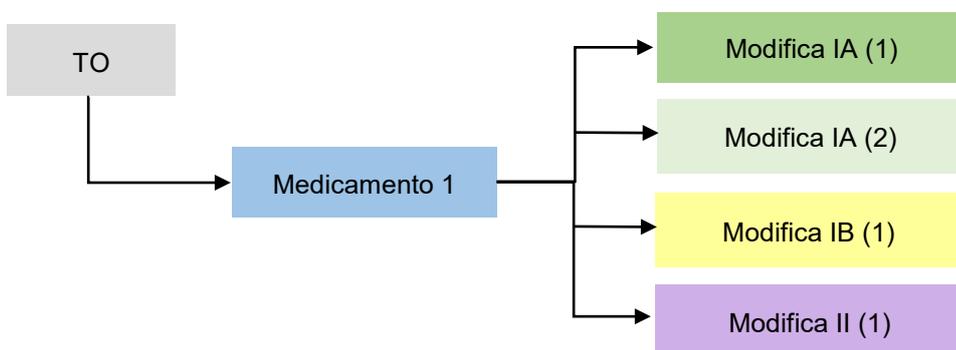
### 1.1.6 Testo collettivo

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 o un foglietto illustrativo comune sul medicamento per uso veterinario. Il quadro giuridico di riferimento è costituito dall'art. 22b cpv. 4 OOMed.

### 1.1.7 Domanda multipla

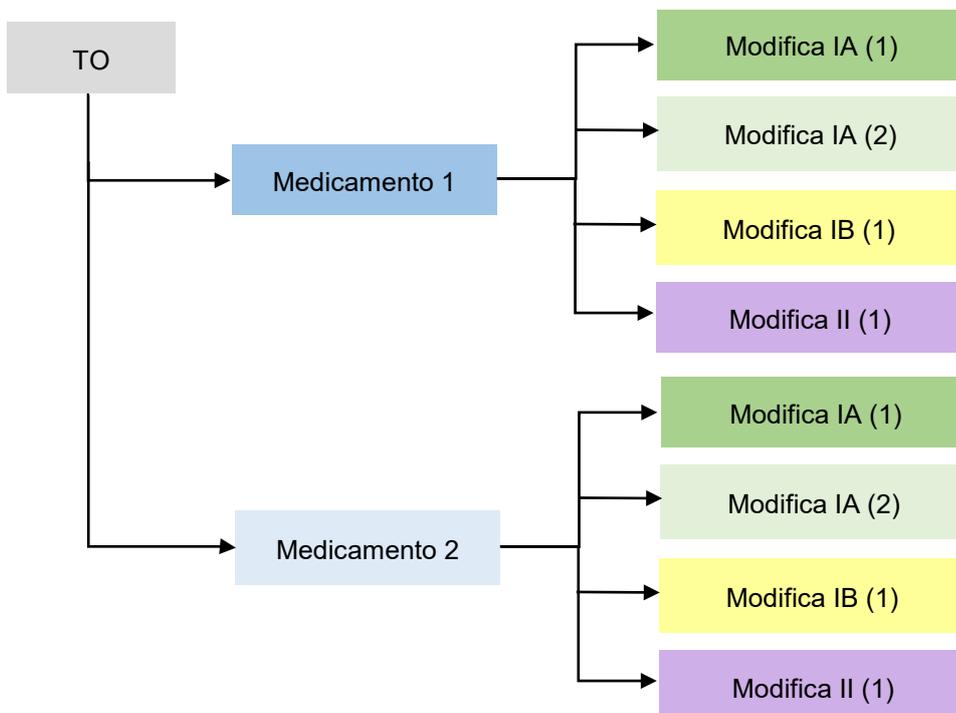
Diverse modifiche dello stesso tipo (ad es. più estensioni dell'omologazione) o di tipi differenti (IA, IB, II ed estensione dell'omologazione) possono essere presentate riunite in una domanda multipla, purché tutte riguardino lo stesso medicamento. L'elaborazione di tutte le modifiche presentate insieme, 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 oppure l'informazione sul medicamento per uso veterinario, così come le domande di modifica che vengono elaborate nella procedura accelerata (POA) 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 preparati. 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 <sub>IN</sub>	Modifica minore da notificare successivamente, subito dopo l'attuazione, IN sta per <i>Immediate Notification</i>
IB	Modifica minore da notificare preventivamente
II	Modifica maggiore
i.m.	intramuscolare
i.v.	intravenoso
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali 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 medicinali (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 medicinali complementari e fitoterapeutici (Ordinanza sui medicinali 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 medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed; RS 812.212.22)
PMF	Plasma Master File
PNP	Procedura con notificazione preventiva
POA	Procedura di omologazione accelerata
s.c.	sottocutaneo

## 2 Introduzione e obiettivi

La presente guida complementare illustra le disposizioni in vigore per le modifiche e le estensioni dell'omologazione relative a medicinali per uso umano e veterinario. Nell'Allegato 7 OOMed (Lista delle modifiche secondo gli articoli 21-24 OM) sono indicate tutte le modifiche di tipo IA/IA<sub>IN</sub>, 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 medicinali 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 medicinali per uso umano e veterinario, che pervengono a Swissmedic dall'entrata in vigore della versione rivista della Legge sui medicinali 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<sub>IN</sub>
- 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 HmV4*, alle singole modifiche (ad es. B.l.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.l.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<sub>IN</sub> 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 H MV4*, guida complementare *Requisiti formali H MV4* e relativo *Elenco della documentazione da produrre H MV4*.

## 5.2 Requisiti delle condizioni da soddisfare e della documentazione da presentare

### 5.2.1 Modifiche minori da notificare successivamente di tipo IA/IA<sub>IN</sub>

Per le modifiche di tipo IA/IA<sub>IN</sub> 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 H MV4*, 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<sub>IN</sub> è necessario indicare la data di attuazione nel relativo campo del formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione H MV4*<sup>1</sup>. 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<sub>IN</sub>, 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 H MV4*, 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 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.

### 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 preparato già omologato.

Se per un preparato 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 preparato 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

<sup>1</sup> Eccezione: non è necessaria alcuna data se la modifica IA/IA<sub>IN</sub> è parte di una domanda multipla che comprenda anche modifiche IB, II o estensioni dell'omologazione.

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.

Le seguenti indicazioni si riferiscono al formato CTD. Per la documentazione sui medicinali per uso veterinario si deve continuare a presentare il formato NTA (si veda la guida complementare *Omologazione per medicinali veterinari HMV4*).

#### **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 farmaco-cinetica 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 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 test 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 preclinici

- Studi sperimentali sulla formulazione.
- Per preparati 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 preparato 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 preparato 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).

#### **5.2.4.8 Modifica o aggiunta di una specie animale destinataria, impiegata nella produzione alimentare (animale da reddito) 3).**

##### Requisiti per la Parte III (Documentazione sulla sicurezza e sui residui)

- Studi sulla farmacodinamica / farmacocinetica nella nuova specie animale destinataria interessata (ev. identici agli studi della Parte IV).
- Documentazione sulla tollerabilità/tossicità in caso di utilizzo nella nuova specie animale destinataria.
- Studi rilevanti per la valutazione della sicurezza del medicamento per uso veterinario in caso di utilizzo nella nuova specie animale destinataria interessata.

- Documentazione sulla sicurezza per l'utente e l'ecotossicità in caso di utilizzo nella nuova specie animale destinataria.
- Indicazioni sui contenuti massimi di residui e studi sui residui per la nuova specie animale destinataria interessata nonché proposta per i periodi di sospensione.

Requisiti per la Parte IV (Documentazione sui dati preclinici e clinici):

- Studi sulla farmacodinamica/farmacocinetica nella nuova specie animale destinataria interessata.
- Documentazione attuale sull'insorgenza e la diffusione di resistenza in caso di utilizzo nella nuova specie animale destinataria interessata.
- Risultati di tutti gli studi clinici effettuati sulla nuova specie animale destinataria.

## **6 Processo**

### **6.1 Scadenze**

Trovano applicazione i tempi di elaborazione secondo la Guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4* 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 soggette a obbligo di notifica di tipo IA, IA<sub>IN</sub> o IB. 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<sub>IN</sub>**

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<sub>IN</sub> 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<sub>IN</sub> 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<sup>2</sup>) 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. 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. Nel caso in cui il tipo di modifica corretto e/o la documentazione da inoltrare non pervengano entro il termine stabilito, Swissmedic ne constata la mancata ricezione.

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<sub>IN</sub>) 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*

<sup>2</sup> 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.

*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 HMV4).

## **6.7 Attuazione di modifiche e di estensioni dell'omologazione**

Prima della notifica (modifiche di tipo IA e IA<sub>IN</sub>), 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 preparato si considera approvata. Secondo la Legge sugli agenti terapeutici, da questo momento, di regola, può continuare a essere commercializzato solo il preparato modificato. In caso di modifiche ed estensioni dell'omologazione, Swissmedic concede un termine di transitorio per l'attuazione:

- i preparati 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 modifiche rilevanti ai fini della sicurezza, per le quali Swissmedic, in linea con la prassi finora adottata, disporrà di regola un'attuazione immediata.

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 HMV4*.

## **8 Emolumenti**

Vengono applicati gli emolumenti ai sensi della OEm-Swissmedic e le ulteriori indicazioni contenute nel Principio della gestione *Regolamento sulla riscossione di emolumenti*.

## **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**:

<b>Caratteristiche</b>	<b>Esempi</b> (elenco non esaustivo)	<b>Osservazioni</b>
<b>Z1.</b> Forma farmaceutica nuova o aggiuntiva	Soluzione – Compresse – Pomata	-
<b>Z2.</b> Nuova composizione	Passaggio da albumina bovina ad albumina umana	Eccezione: non si applica in caso di aggiornamento annuale (Annual Update) di vaccini antinfluenzali stagionali (si veda D2.).
<b>Z2.1</b> 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

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
		monoidrato a diidrato), per la quale, in accordo con i reparti specialistici QA e CA, non va dimostrata alcuna bioequivalenza (si veda anche P12.).
<b>Z2.2</b> Nuova formulazione finalizzata a una modifica farmacocinetica	Rilascio modificato: Rilascio lento, rilascio prolungato ecc.	
<b>Z2.3</b> Stesso preparato con/senza zucchero	Preparati contro la tosse	
<b>Z2.4</b> Stesso preparato con/senza conservanti	Gocce per gli occhi, gocce nasali, anestetici	
<b>Z3.</b> Nuova indicazione / <u>Nuovo ambito di applicazione</u> , ma stesso principio attivo <u>e</u> nuova denominazione del medicamento	Parkinson vs. sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome) Disfunzione erettile vs. ipertonia polmonare arteriosa	All'opposto vi è l'estensione dell'indicazione.
<b>Z4.</b> Nuova via di somministrazione	Parenterale - Orale	Eccezione: estensione della via di somministrazione: i.v. e in aggiunta i.m. e/o s.c. In questi casi non è prevista alcuna modifica del numero di omologazione, del numero di dosaggio (ex sequenza) o del codice della confezione.  Applicabile anche in caso di medesima forma farmaceutica ( <a href="#">si veda Standard Terms EMA 4.1.</a> )
<b>Z5.</b> Nuovo contenitore primario per somministrazione parenterale o ev. nuovo sistema di somministrazione.  Valutazione secondo Standard Terms EMA 4.1., ev. nuovo sistema di applicazione	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 fialetta, ora anche come siringa preriempita	Motivo: assorbimento differenziato dei principi attivi sulla superficie del materiale d'imballaggio primario, la tracciabilità <sup>3</sup> dev'essere garantita.  Mod. Passaggio al sistema di somministrazione solo se rilevante per l'utente  Nuova forma farmaceutica  Nessun nuovo numero di omologazione in caso di modifica della forma del contenitore primario.
<b>Z6.</b> 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.  Necessità di assegnazione di un nuovo numero di dosaggio con un nuovo codice della confezione.  Inoltre sulla scatola pieghevole occorre fare riferimento alla modifica.

<sup>3</sup> 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 preparato era interessato in ogni singolo caso)

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
<b>Z7.</b> 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	Conforme all'usanza per cui, in caso di differenze di somministrazione rilevanti per l'utente, viene assegnato un nuovo numero di omologazione (analogamente a Z5/Z6)
<b>Z8.</b> 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 il primo imballaggio primario entro sei mesi, si può mantenere lo stesso numero di omologazione. Necessità di assegnazione di un nuovo numero di dosaggio con un nuovo codice della confezione. Inoltre sulla scatola pieghevole occorre fare riferimento alla modifica.
<b>Z9.</b> Preparato 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
<b>Z10.</b> 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		

## 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
<b>D1.</b> Nuovo dosaggio per forme solide e semisolidi	Comprese da 5 mg e d'ora in poi ovvero in aggiunta da 10 mg Crema, ad es. al 2% e ora all'1%	
<b>D2.</b> Nuova composizione di vaccini antinfluenzali stagionali	Annual update: modifica annuale dei ceppi virali sulla base delle raccomandazioni dell'OMS	
<b>D3.</b> Soluzioni		

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
<b>D3.1</b> Nuova concentrazione		
<b>D3.2</b> 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)		Precisazione della concentrazione nei contenitori multidose = «solo» nuovo codice della confezione
<b>D3.3</b> Nuova quantità di principio attivo in sostanza secca o liofilizzato da sciogliere		Corrisponde anche a D3.1 Nuova concentrazione
<b>D4.</b> Nuovo aroma o aroma aggiuntivo		
<b>D5.</b> Nuovo colorante o colorante aggiuntivo		
<b>D6.</b> Liofilizzato con/senza solvente		
<b>D7.</b> 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
<b>P1.</b> Nuova denominazione del medicamento da parte di un nuovo titolare dell'omologazione o del medesimo	In caso di nuovo titolare dell'omologazione: Azienda DCI A ⇒ Azienda DCI B  In caso di medesimo titolare dell'omologazione: Azienda inventata DCI A ⇒ Azienda inventata DCI 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 d'imballaggio.
<b>P2.</b> Contenitore primario		
<b>P2.1</b> Sostituzione o nuovo contenitore primario supplementare (per forme solide, semisolidi e liquide)	Barattolo ⇒ blister Tubetto in alluminio ⇒ tubetto in materiale plastico	
<b>P2.2</b> Nuova confezione primaria, quella precedente resta (per forme solide)	Blister ⇒ contenitore in materiale plastico	Si applica ad oltranza Per le forme semisolidi: si veda Z6.
<b>P2.3</b> Nuova dimensione o dimensione aggiuntiva della	Ad es. 40 mg in fiala da 25 ml, d'ora in poi o in aggiunta 40 mg in fiala da 50 ml	Caso 1: la nuova dimensione della fiala sostituisce la fiala esistente -> nuovo codice della confezione

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
fiala mantenendo inalterata la quantità di sostanza secca		Caso 2: la nuova dimensione della fiala viene omologata in aggiunta -> codice della confezione supplementare e integrazione sulla scatola pieghevole e nell'informazione professionale (polvere per la produzione di una soluzione da infusione in fiale da 25 ml). Se è stata inoltrata una modifica dell'imballaggio primario, non è necessaria una domanda aggiuntiva per modificare la dimensione della confezione.
<b>P3.</b> Nuova dimensione della confezione per forme solide e semisolide	30 compresse ⇔ 100 compresse Pomata da 30g ⇔ Pomata da 100g	
<b>P4.</b> Soluzioni		
<b>P4.1</b> Nuovo volume (concentrazione identica) per contenitori multidose		Per i prodotti ematici e ad. es. Metoject (da 0,15 a 0,6 ml) si veda anche il nuovo numero di dosaggio = nuova dimensione della confezione ovvero nuovo dosaggio
<b>P4.2</b> Nuovi contenitori primari per soluzioni di base iniettabili		Vale ad oltranza; 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.)
<b>P5.</b> Passaggio da un'omologazione di esportazione a un'omologazione principale		
<b>P6.</b> Modifica del dispositivo medico	Nuova protezione per siringa preriempita (ad es. nuova protezione per l'ago o nuovo ago più fino)	La modifica ha un effetto sostanziale sulla dispensazione, la somministrazione, la sicurezza o la scadenza del prodotto finito
<b>P7.</b> Nuova specie animale destinataria		
<b>P8.</b> Nuove sostanze ausiliarie ovvero modifica nella composizione della sostanza ausiliaria ovvero nella quantità delle singole sostanze ausiliarie		Eccezioni: per le seguenti modifiche minime nella composizione della sostanza ausiliaria non vengono assegnati nuovi codici delle confezioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>- inchiostri di stampa nuovi o modificati (B.II.a.1 a))</li> <li>- aggiunta, eliminazione o sostituzione di aromatizzanti o coloranti</li> </ul>

Caratteristiche	Esempi (elenco non esaustivo)	Osservazioni
		(B.II.a.3 a) 1. e 2., B.II.a.3 b) 1.) - modifica del peso dello strato di copertura di forme farmaceutiche solide orali o modifica del peso dell'involucro delle capsule ( B.II.a.4 a))
<b>P9.</b> Modifica della categoria di dispensazione		
<b>P10.</b> Modifica soggetta a dichiarazione della specifica di una preparazione a base di componenti vegetali	Modifica del rapporto droga/estratto (D/E)	
<b>P11.</b> Modifica al contenuto della confezione	Eliminazione del contenitore del solvente o del diluente	
<b>P12.</b> Passaggio di classe da principio attivo a sostanza ausiliaria o cancellazione del principio attivo (EO 4. Altra estensione dell'omologazione)		