

Lista delle modifiche per i medicamenti per uso umano secondo gli articoli 21–24 OM

Stato 1° febbraio 2026

Indice

1	Lista	1
1.1	E. Modifiche normative	2
1.2	Q. Modifiche qualitative	7
1.2.1	Q.I. Principio attivo	7
1.2.2	Q.II. Prodotto finito.....	25
1.2.3	Q.III. CEP/EST/Monografie.....	52
1.2.4	Q.IV. Prodotti combinati (componenti costituite da un dispositivo medico).....	56
1.3	C. Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza	61
1.4	X. Modifiche concernenti il PMF	67
1.5	Y. Diverse modifiche concernenti i medicamenti complementari senza menzione dell'indicazione e i medicamenti ai sensi dell'articolo 15 cpv. 1 lett. b LATer	68
1.6	Z. Estensioni dell'omologazione	69

1 Lista

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

- E. Modifiche normative di tipo IA, IA_{IN}, IB e II;
- Q. Modifiche qualitative di tipo IA, IA_{IN}, IB e II;
- C. Modifiche in riferimento alla sicurezza, all'efficacia e alla farmacovigilanza di tipo IA_{IN}, IB e II;
- X. Modifiche riguardanti il PMF di tipo IA, IA_{IN}, IB e II;
- Y. Diverse modifiche concernenti i medicamenti complementari e i medicamenti ai sensi dell'articolo 15 capoverso 1 lettera b LATer di tipo IB;
- Z. Estensioni dell'omologazione.

1.1 E. Modifiche normative

E.1 b) Modifica della denominazione del medicamento	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		2	IB

Documentazione

1° Non applicabile in Svizzera.

2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

E.2 Modifica del nome del principio attivo, dell'eccipiente, della componente costituita da un dispositivo medico, o della componente del confezionamento	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1, 2, 3	IA _{IN}

Condizioni

1° Il principio attivo/eccipiente; la componente costituita da un dispositivo medico o la componente del confezionamento resta invariata.

Documentazione

1° Per principi attivi ed eccipienti: prova dell'accettazione nell'indice ATC-DDD dell'OMS o copia dell'elenco DCI; se del caso, prova che la modifica è conforme alla Ph.Eur.; per i medicamenti fitoterapeutici dichiarazione attestante che la denominazione è conforme alla linea guida dell'EMA relativa alla dichiarazione di sostanze derivate da piante e preparati fitoterapeutici in medicamenti fitoterapeutici (tradizionali) Per le componenti costituite da un dispositivo medico: certificato CE revisionato e/o «Declaration of Conformity», se disponibile.

2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso il formulario *Dichiarazione completa* con le denominazioni modificate (se del caso).

E.3 Modifica del codice ATC	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1, 2	IA

Condizioni

1° Modifica dopo la concessione del codice ATC da parte dell'OMS, o dopo una loro modifica.

Documentazione

1° Prova dell'accettazione nell'indice ATC-DDD dell'OMS o copia dell'elenco dei codici ATC.

2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione

E.4 Modifica del nome e/o dell'indirizzo di un titolare dell'omologazione, di un titolare di un DMF/ASMF, di un sito di stoccaggio della banca di cellule madri e/o della banca di cellule da riproduzione, di un sito di fabbricazione per un principio attivo, un prodotto intermedio o un prodotto finito, di un sito di confezionamento primario e/o secondario, di un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti, di un sito di controllo della qualità e/o di fornitori di una componente di confezionamento, una componente	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo

costituita da un dispositivo medico, una materia prima, un reattivo e/o un eccipiente (se menzionati nel fascicolo di omologazione)			
a) Non applicabile in Svizzera, cfr. E.110			
b) La modifica del nome e/o dell'indirizzo riguarda un fabbricante le cui attività includono il rilascio dei lotti	1	1, 2	IA _{IN}
c) La modifica del nome e/o dell'indirizzo di un fabbricante le cui attività non includono né il rilascio dei lotti né un titolare dell'omologazione	1	1, 2, 3	IA

Condizioni

1° Il sito di fabbricazione e tutte le fasi di fabbricazione restano invariati.

Documentazione

1° Copia dell'autorizzazione di esercizio modificata (se disponibile) o documento ufficiale contenente il nuovo nome e/o indirizzo.

2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso il formulario aggiornato *Informazioni sul fabbricante* e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

3° In caso di modifica del nome di un titolare di DMF/ASMF: «Letter of Access» aggiornata

E.5 Soppressione dei siti di fabbricazione per un principio attivo, un prodotto intermedio o finito, di stoccaggio della banca di cellule madri e/o della banca di cellule da riproduzione, di confezionamento primario e/o secondario, di controllo della qualità, di rilascio dei lotti e/o di siti di fornitori/fabbricanti di una componente del confezionamento, una componente costituita da un dispositivo medico, di una materia prima, di un reattivo e/o un eccipiente (se elencati nel fascicolo di omologazione Modulo 3)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1, 2	1	IA

Condizioni

1° Rimane almeno un sito autorizzato, che svolge la stessa funzione di quello interessato dalla soppressione.

2° La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.

Documentazione

1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso se del caso il formulario aggiornato *Informazioni sul fabbricante*.

E.100 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione senza presentazione di dati scientifici	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Nuovo design (Corporate Identity)	1, 2	1	IA _{IN}
b) Altre modifiche		1	IB

Condizioni

1° In caso di design nuovo (Corporate Identity), la prima confezione è stata presentata e accettata come modifica normativa E.100 b) tipo IB.

2° Il numero ID della richiesta della modifica tipo IB (prima confezione con un nuovo design, E.100 b) è menzionato nella sezione «Descrizione/motivazione della modifica».

Documentazione			
1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

E.101 Adeguamento di un medicamento in co-marketing al relativo preparato di base (p. es. in caso di una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione o di una modifica della qualità)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Con modifica del codice della confezione.	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3	IB
b) Senza modifica del codice della confezione.	1, 2, 4, 5	1, 2, 3	IA_{IN}

Condizioni
1° In caso di una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione: le parti di testo nuove o modificate relative al preparato di base devono essere recepite senza variazioni.
2° In caso di una modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione: i testi informativi sui medicamenti (informazione professionale e/o destinata ai pazienti) e le relative traduzioni previste per legge devono essere caricati e resi accessibili sulla piattaforma di pubblicazione (eccetto l'autorizzazione all'esportazione).
3° La modifica ha comportato una variazione del codice della confezione del preparato di base.
4° Sulla base dell'obbligo per il titolare dell'omologazione del preparato di base di notificare la modifica da recepire al titolare dell'omologazione del medicamento in co-marketing, quest'ultimo presenta la rispettiva modifica per il preparato di base entro 30 giorni dall'approvazione.
5° La modifica viene implementata simultaneamente con la modifica del preparato di base.

Documentazione
1° In caso di una modifica delle informazioni sul medicamento, deve essere presentata l'ultima versione approvata dell'informazione professionale e/o destinata ai pazienti relative al preparato di base, con le correzioni della denominazione del medicamento, del codice di omologazione oppure l'informazione sul medicamento in co-marketing, con le ultime modifiche approvate relative al preparato di base in modalità di revisione.
2° Se del caso, formulari pertinenti aggiornati (p. es. formulario <i>Dichiarazione completa, Informazioni sul fabbricante</i>).
3° Deve essere presentata la copia del documento di approvazione di Swissmedic per il preparato di base. In alternativa, in caso di una modifica del preparato di base soggetta a notifica (di tipo IA, IA _{IN} e IB), può essere presentata una copia della registrazione sul portale Swissmedic che attesta la conclusione della presentazione o la fattura.

E.102 Confezione con una dimensione nuova e/o modificata	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Condizioni
1° Non vengono presentati dati scientifici.
2° Dichiarazione attestante la conformità e l'adeguatezza della nuova dimensione alla posologia e alla durata del trattamento approvate nell'informazione professionale.
3° Se si tratta di una confezione per un campione gratuito, deve riportare in modo visibile e indelebile la dicitura «campione gratuito» in almeno due lingue ufficiali.
4° Anche le confezioni dei campioni devono essere prodotte in base alle norme vigenti delle buone prassi di fabbricazione (GMP).

5° I campioni di medicamenti non soggetti a prescrizione possono contenere al massimo una dose giornaliera.

Documentazione

1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

2° Se necessario, informazioni sull'imballaggio primario utilizzato per i campioni, qualora non corrisponda alla confezione del preparato omologato [materiale descritto nel capitolo 3.1 della Ph. Eur., autorizzato per alimenti, conforme ai requisiti generali della Ph. Eur. per i contenitori (capitoli 1.3 e 3.2), breve descrizione della composizione, ecc.].

E.103 Rinuncia a una confezione di una determinata dimensione	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1	IA

Condizioni

1° Il dosaggio deve restare invariato e la posologia consigliata deve rimanere applicabile.

Documentazione

1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

E.104 Trasformazione di un'omologazione principale in un'omologazione all'esportazione	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		1	IB

Documentazione

1° Informazioni aggiornate dell'informazione sul medicamento (nuovo: informazioni di base).

E.105 Trasformazione di un'omologazione all'esportazione in un'omologazione principale	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		1	IB

Documentazione

1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

E.106 Trasformazione di un'omologazione per medicamenti in co-marketing in un'omologazione indipendente (preparato di base)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1, 2, 3	IB

Condizioni

1° Non vengono presentati nuovi dati scientifici.

Documentazione

1° Presentazione di una documentazione identica. Se il precedente medicamento di base rinuncia all'omologazione, la relativa documentazione può essere attribuita all'attuale medicamento in co-marketing.

2° Conferma che la documentazione presentata è identica a quella del preparato di base (comprese le eventuali integrazioni approvate nel frattempo).

3° Conferma che il titolare dell'omologazione possiede tutti i documenti necessari per la tutela della responsabilità della polizia sanitaria e che si assume tutti gli obblighi associati all'omologazione di un medicamento indipendente.

E.107 Trasformazione di un'omologazione indipendente (preparato di base) in	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo

un'omologazione per medicamenti in co-marketing			
	1, 2	1	IB

Condizioni

- 1° Non vengono presentati nuovi dati scientifici.
2° La domanda E.106 viene inoltrata contemporaneamente (cioé entro una settimana).

Documentazione

- 1° Modulo 1, come per una nuova domanda per un medicamento in co-marketing.

E.108 Modifica di un antidoto	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1	IB

Condizioni

- 1° La modifica riguarda un'indicazione riportata nell'ultimo formulario *Nuova omologazione / modifica di antiveneni* o in un altro documento presentato (p. es. un'informazione estera sul medicamento).

Documentazione

- 1° Formulario aggiornato *Nuova omologazione / modifica di antiveneni*.

E.109 Attuazione dei nuovi requisiti conformemente alla versione riveduta dell'OOMed	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
Adeguamento dell'informazione sul medicamento/confezione, incl. dichiarazione completa, avvertenze secondo l'allegato 3a OOMed.		1, 2	II
Documentazione			
1° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2° Formulario <i>Dichiarazione completa</i> .			

E.110 Modifica del nome e/o dell'indirizzo di un titolare dell'omologazione¹	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1, 2	1	IA_{IN}
Condizioni			
1° Il titolare dell'omologazione deve essere lo stesso soggetto giuridico.			
2° La modifica E.110 viene implementata in seguito all'approvazione della modifica del nome/domicilio dell'autorizzazione di esercizio, presentata in contemporanea.			
Documentazione			
1° I-301.AA.05-A02 Richiesta d'autorizzazione d'esercizio – Formulario di base Medicamenti, I-301.AA.05-A03 Richiesta d'autorizzazione d'esercizio – Allegato Medicamenti (per ogni sede deve essere presentato un modulo) e I-301.AA.05-A04 Richiesta d'autorizzazione d'esercizio – Allegato cambio di nome e di domicilio (come parte della domanda di modifica per l'autorizzazione d'esercizio).			

¹ Questa modifica **non** può far parte di una domanda multipla. Con la richiesta di modifica dell'autorizzazione di esercizio in seguito a una variazione del nome/domicilio del titolare dell'autorizzazione, Swissmedic applica l'E.110 (cfr. Guida complementare *Modifica del nome o del domicilio del titolare dell'omologazione*).

1.2 Q. Modifiche qualitative

1.2.1 Q.I. Principio attivo

Q.I.a) Fabbricazione

Q.I.a.1 Modifica del sito di fabbricazione di una materia prima o di un prodotto intermedio utilizzato nel procedimento di fabbricazione di un principio attivo o modifica del sito di fabbricazione di un principio attivo (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
Sito di fabbricazione di un principio attivo o di una materia prima o di un reattivo o di un prodotto intermedio			
a) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della fabbricazione di un principio attivo o prodotto intermedio	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
b) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione di un principio attivo o prodotto intermedio, che richiede ampie modifiche della parte del principio attivo nel fascicolo di omologazione, p. es. il fabbricante proposto utilizza un procedimento di sintesi o condizioni di fabbricazione sostanzialmente diversi e tali da modificare caratteristiche qualitative importanti del principio attivo, come il profilo di impurità qualitativo e/o quantitativo che necessita di una qualificazione o proprietà fisico-chimiche aventi un impatto sulla biodisponibilità			II
c) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione di una materia prima utilizzata nella fabbricazione di un principio attivo o di un reattivo che deve essere menzionato nel fascicolo di omologazione	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
d) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione <ul style="list-style-type: none"> – di un principio attivo biologico o – di una materia prima biologica, di un reattivo, di un materiale grezzo o di un prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo biologico, che potrebbe avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finale o – di materiale, per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale e/o dei rischi di EST 			II
e) Aggiunta o sostituzione di un nuovo fornitore di una materia prima vegetale o di un nuovo sito di fabbricazione di un principio attivo vegetale che estrae la materia prima vegetale allo stesso modo o in modo diverso (cioè, da coltivazione o da raccolta selvatica)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IB

f) Aggiunta di un sito di fabbricazione del principio attivo, per il quale esiste un DMF/ASMF			II
g) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della sterilizzazione del principio attivo mediante un metodo della Farmacopea europea		1, 2, 4, 9	IB
h) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione responsabile della micronizzazione del principio attivo	2, 4	1, 4, 5	IA
Controllo della qualità per il principio attivo o la materia prima o il prodotto intermedio			
i) Aggiunta o sostituzione di un sito per il controllo o la prova dei lotti del principio attivo, della materia prima o del prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo biologico, attraverso una procedura analitica biologica, immunologica o immunochimica		1, 9, 10	IB
j) Aggiunta o sostituzione di un sito per il controllo o la prova dei lotti – del principio attivo o – del prodotto intermedio di un principio attivo o – della materia prima di un principio attivo biologico, che esegue procedure analitiche fisico-chimiche e/o microbiologiche	5, 6	1	IA
Altro			
k) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile dello stoccaggio della banca di cellule madri e/o della banca di cellule da riproduzione	7	1	IA
Condizioni			
1° Per le materie prime, le specifiche e la procedura analitica sono identiche a quelle già approvate. Per i prodotti intermedi e i principi attivi, le specifiche (compresi i controlli in corso di fabbricazione, le procedure analitiche), il procedimento di fabbricazione (compresa la dimensione dei lotti) e il procedimento di sintesi dettagliato sono identici a quelli già approvati. Per i principi attivi vegetali, l'origine geografica, la fabbricazione della materia prima vegetale/del principio attivo vegetale e il procedimento di fabbricazione del principio attivo vegetale sono identici a quelli già approvati.			
2° Il principio attivo non è una sostanza biologica o sterile.			
3° Quando materiali di origine umana o animale sono utilizzati nel procedimento, il fabbricante non ricorre a un nuovo fornitore per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale o della conformità all'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario».			
4° La specifica del principio attivo relativa alla dimensione delle particelle e la corrispondente procedura analitica rimangono gli stessi.			
5° Il trasferimento di metodo dal vecchio al nuovo sito è stato completato con successo.			
6° La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.			
7° Le condizioni di stoccaggio per la banca di cellule madri e/o la banca di cellule da riproduzione sono identiche a quelle già approvate.			

Documentazione				
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso se del caso il formulario aggiornato <i>Informazioni sul fabbricante</i> .				
2° Una dichiarazione del titolare dell'omologazione (e, se del caso, del titolare del DMF/ASMF), secondo la quale la materia prima (specifiche e procedura analitica) e il procedimento di sintesi, le procedure di controllo della qualità e le specifiche del principio attivo e del prodotto nel procedimento di fabbricazione del principio attivo sono identici a quelli già approvati. Per i principi attivi vegetali: una dichiarazione secondo la quale l'origine geografica, la fabbricazione della materia prima vegetale o del principio attivo vegetale e il procedimento di fabbricazione del principio attivo vegetale sono identici a quelli già approvati.				
3° Un certificato EST di conformità alla Farmacopea europea per qualunque nuova fonte di materiali oppure, eventualmente, prove che la fonte specifica del materiale a rischio dal punto di vista dell'EST è conforme all'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario». Le seguenti informazioni devono essere indicate: nome del fabbricante, specie e tessuto da cui è derivato il materiale, paese di origine degli animali di partenza, utilizzo della sostanza e previa accettazione. Inoltre, un formulario aggiornato Sostanze di origine animale e umana.				
4° I dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno due lotti (scala pilota minima) [o tre lotti (salvo diversa giustificazione) per prodotti biologici] del principio attivo o della materia prima dei fabbricanti/siti finora approvati e di quelli proposti.				
5° Se del caso, formulario Dichiarazione del responsabile tecnico per fabbricanti stranieri compilato e firmato.				
6° Ove opportuno, un impegno del fabbricante del principio attivo di informare il titolare dell'omologazione su qualunque modifica del procedimento di fabbricazione, delle specifiche e delle procedure analitiche del principio attivo.				
7° Per materie prime vegetali: un confronto dettagliato delle specifiche e degli attributi di qualità critici della materia prima vegetale. Per i principi attivi vegetali: un confronto dettagliato delle specifiche e degli attributi di qualità critici (p. es. negli estratti: riferimento alla materia prima vegetale (compresa la denominazione scientifica binomiale e la parte della pianta), la caratteristica fisica, l'agente di estrazione (tipo e concentrazione), il rapporto estratto/droga (E/D) e il procedimento di fabbricazione (compreso un confronto passo-passo di tutti i passaggi di fabbricazione in formato tabellare).				
8° Per i fornitori della materia prima vegetale: una conferma GACP del nuovo fornitore (e una dichiarazione attuale del responsabile tecnico, se il nuovo fornitore è coinvolto anche nella fabbricazione del principio attivo vegetale).				
9° Prove della verifica della conformità alle GMP del sito, se pertinente (solo se si tratta del fabbricante del principio attivo).				
10° I protocolli di trasferimento della procedura analitica (in cui i criteri di accettazione sono stabiliti in anticipo) dal vecchio al nuovo sito (o al nuovo laboratorio di prove).				

Q.I.a.2 Modifiche nel procedimento di fabbricazione del principio attivo, del prodotto intermedio di un principio attivo o della materia prima di un principio attivo biologico	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifiche minori nel procedimento di fabbricazione	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
b) Modifica maggiore nel procedimento di fabbricazione del principio attivo, tale da avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito			II

c) Modifica dell'origine geografica di una materia prima vegetale e/o della produzione di una sostanza vegetale		1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
d) Modifica minore della parte riservata (restricted part) del DMF/ASMF		1, 2, 3, 6	IB
e) Soppressione di un procedimento di fabbricazione	6, 7	1	IA
Condizioni			
1° Non vi sono alterazioni negative del profilo di impurità qualitativo e quantitativo o delle proprietà fisico-chimiche.			
2° Per principi attivi chimici: il procedimento di sintesi rimane invariato, cioè i prodotti intermedi rimangono invariati e nel procedimento non vengono impiegati nuovi reattivi, catalizzatori o solventi. Per principi attivi vegetali: l'origine geografica, la produzione della materia prima vegetale o della sostanza vegetale e il percorso di fabbricazione del principio attivo vegetale rimangono invariati. Per principi attivi/materie prime/prodotti intermedi biologici: le fasi di fabbricazione rimangono invariate e non vi sono cambiamenti nei parametri di fabbricazione (parametri di processo e controlli in corso di fabbricazione critici e non critici) o nelle specifiche delle materie prime, dei prodotti intermedi o del principio attivo. Per tutti: non vi sono modifiche al prodotto finito.			
3° Le specifiche del principio attivo o dei prodotti intermedi rimangono immutate.			
4° La modifica è interamente descritta nella parte aperta (parte del richiedente) del DMF/ASMF, se applicabile.			
5° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione e né essere dovuta a problemi di sicurezza o qualità.			
6° La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.			
7° Rimane almeno un procedimento di fabbricazione secondo quanto precedentemente omologato.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° I dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno due lotti (scala pilota minima) del principio attivo o del prodotto intermedio, fabbricati secondo il procedimento finora approvato e quello proposto.			
3° Copia delle specifiche approvate del principio attivo.			
4° Una dichiarazione del titolare dell'omologazione attestante che è stata effettuata una valutazione e che le modifiche minori non hanno alcun impatto sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del principio attivo o del prodotto finito (p. es. modifiche minori alla descrizione del procedimento senza un effettivo cambiamento del procedimento, p. es. dettagli sui reattivi (p. es. tamponi, preparazione dei supporti). Per le materie prime/i principi attivi vegetali questa valutazione deve contenere un confronto dettagliato dei parametri di procedimento che determinano la qualità (p. es.: per gli estratti: durata dell'estrazione, temperatura, pressione).			
5° Nel caso di materie prime vegetali: una conferma GACP aggiornata e una conferma del titolare dell'omologazione attestante che il procedimento di fabbricazione del principio attivo vegetale è rimasto immutato.			
6° Una dichiarazione del titolare dell'omologazione (e del titolare del DMF/ASMF, ove applicabile), secondo la quale non vi sono modifiche nel profilo di impurità qualitativo e quantitativo o delle			

proprietà fisico-chimiche, il procedimento di sintesi resta invariato e le specifiche del principio attivo o delle sostanze intermedie vengono mantenute immutate.

Nota per Q.I.a.2.b): per i principi attivi chimici, ciò riguarda le modifiche importanti nel procedimento di sintesi o le condizioni di fabbricazione sostanzialmente diverse tali da modificare caratteristiche qualitative importanti del principio attivo, come il profilo di impurità qualitativa e/o quantitativa che richiede una qualificazione, o proprietà fisico-chimiche che hanno un impatto sulla biodisponibilità.

Q.I.a.3 Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del principio attivo o del prodotto intermedio utilizzato nel procedimento di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aumento della dimensione del lotto originariamente approvata	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Riduzione della dimensione del lotto approvata	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	1, 2, 3	IA
c) La modifica richiede una valutazione della comparabilità della dimensione del lotto di un principio attivo/prodotto intermedio biologico			II
d) La dimensione del lotto per un principio attivo o un prodotto intermedio biologico è aumentata o diminuita senza modificare il procedimento di fabbricazione (p. es. duplicazione di una linea di produzione)		1, 2, 4	IB

Condizioni

- 1° Le modifiche delle fasi di fabbricazione risultano unicamente all'aumento/diminuzione della dimensione del lotto, p. es. un impianto dello stesso tipo ma di dimensioni diverse.
- 2° Per la dimensione proposta del lotto devono essere disponibili i risultati delle prove relative ad almeno due lotti conformi alle specifiche.
- 3° Il principio attivo non è una sostanza biologica.
- 4° La modifica non compromette la riproducibilità del procedimento.
- 5° La modifica è interamente descritta nella parte aperta (parte del richiedente) del DMF/ASMF, se applicabile.
- 6° Le specifiche del principio attivo/dei prodotti intermedi rimangono immutate e la strategia di controllo delle impurità è stata verificata ed è tuttora appropriata.
- 7° Il principio attivo non è sterile.
- 8° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.

Documentazione

- 1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
- 2° I dati di analisi (sotto forma di una tabella comparativa) per almeno due lotti di produzione del principio attivo o della sostanza intermedia, fabbricati nella dimensione finora approvata e in quella proposta. I dati di analisi di 3 lotti (salvo diversa giustificazione) per principi attivi biologici devono essere disponibili per la dimensione del lotto richiesta.
- 3° Una dichiarazione del titolare dell'omologazione (e ove opportuno del titolare del DMF/ASMF), secondo la quale le modifiche delle fasi di fabbricazione risultano unicamente dall'aumento/dalla riduzione della dimensione del lotto (p. es. un impianto dello stesso tipo ma di dimensioni diverse), la modifica non compromette la riproducibilità del procedimento, non è il

risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né di problemi di stabilità, e le specifiche del principio attivo/dei prodotti intermedi rimangono immutate.
4° Per i principi attivi biologici, una giustificazione secondo la quale la valutazione della comparabilità non è necessaria.

Q.I.a.4 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione del principio attivo, del prodotto intermedio di un principio attivo o della materia prima di un principio attivo biologico	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica minore dei limiti applicati di un controllo in corso di fabbricazione	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo controllo in corso di fabbricazione con limiti e con la procedura analitica corrispondente	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione non significativo od obsoleto	1, 2, 5, 7, 8	1, 2, 6	IA
d) Estensione dei limiti approvati, applicati di un controllo in corso di fabbricazione, che può avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo			II
e) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione, tale da avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo			II
f) Modifica di una procedura analitica di un controllo in corso di fabbricazione	2, 4, 5, 9, 10	1	IA
g) Sostituzione di un controllo in corso di fabbricazione con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condizioni			
1° La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i controlli in corso di fabbricazione (per esempio nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).			
2° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a un problema di sicurezza o di qualità, p. es. una nuova impurità scoperta non qualificata o una modifica dei limiti di impurità totali.			
3° Tutte le modifiche devono rimanere nell'ambito dei limiti al momento approvati.			
4° La procedura analitica rimane la stessa o subisce solo modifiche marginali (p. es. potrebbe essere consentita una modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
5° La modifica è interamente descritta nella parte aperta (parte del richiedente) del DMF/ASMF, se applicabile.			
6° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
7° Il controllo in corso di fabbricazione non riguarda un attributo critico come dosaggio, purezza, impurità (a meno che un solvente non sia escluso dalla fabbricazione del principio attivo), proprietà fisiche critiche (p. es. dimensione delle particelle, densità reale o apparente), verifica dell'identità o contenuto di acqua.			

8° La modifica non è correlata a una revisione della strategia di controllo con l'intento di minimizzare la verifica di parametri e attributi (critici o non critici).
9° La nuova procedura analitica non è una procedura biologica, immunologica o immunochimica.
10° Sono stati eseguiti studi appropriati secondo le direttive pertinenti per dimostrare che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente alla procedura analitica precedente.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2° Confronto tra i controlli in corso di fabbricazione e i limiti finora approvati e quelli richiesti.
3° Indicazioni su nuovi metodi di analisi non menzionati nella farmacopea e, ove opportuno, sui dati di convalida.
4° Dati di analisi di due lotti di produzione del principio attivo per tutti gli attributi di specifica.
5° Giustificazione del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF/ASMF per i nuovi controlli in corso di fabbricazione e per i limiti.
6° Giustificazione/valutazione dei rischi da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF/ASMF, da cui risulti che i controlli in corso di fabbricazione non sono significativi o sono obsoleti.

Q.I.a.5 Modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza umana	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Sostituzione del ceppo/dei ceppi in un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza umana			II

Q.I.a.6 Modifiche del principio attivo di un vaccino contro il SARS-CoV-2 umano o di un altro vaccino che ha il potenziale per far fronte a un'emergenza sanitaria	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Sostituzione o, con l'approvazione di Swissmedic, aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una regione codificante, o una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o regioni codificanti per un vaccino umano contro il SARS-CoV-2 o un altro vaccino che ha il potenziale per far fronte a un'emergenza sanitaria			II
b) Soppressione di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una regione codificante, o una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o regioni codificanti per un vaccino umano contro il SARS-CoV-2 o un altro vaccino che ha il potenziale per far fronte a un'emergenza sanitaria		1, 2, 3, 4	IB

Documentazione
1. Dichiarazione che la presentazione o le presentazioni restanti del prodotto sono adatte alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nell'informazione professionale, e che la soppressione sia stata sostanzialmente concordata con Swissmedic.
2. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

3. Dichiarazione che il sierotipo, il ceppo, l'antigene o la regione codificante non sono più adatti allo sviluppo epidemiologico del virus umano in questione e quindi possono essere soppressi.
4. Testi dell'informazione sul medicamento revisionati.

Q.I.b) Controllo del principio attivo

Q.I.b.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione di un principio attivo o di una materia prima, di un reattivo o di un prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica che rientra nei criteri di accettazione delle specifiche per un prodotto finito soggetto al rilascio dei lotti da parte di un'autorità	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Modifica che rientra nei criteri di accettazione delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente e i criteri di accettazione	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
d) Soppressione di un attributo di specifica non significativo o di un attributo obsoleto	1, 2, 4, 7, 8	1, 2, 6	IA
e) Soppressione di un attributo di specifica tale da avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo e/o del prodotto finito			II
f) Modifica al di fuori dei criteri di accettazione delle specifiche approvati per il principio attivo			II
g) Modifica al di fuori dei criteri di accettazione delle specifiche approvati per una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio tale da avere un impatto significativo sulla qualità globale del principio attivo e/o del prodotto finito			II
h) Modifica al di fuori dei criteri di accettazione delle specifiche approvate per una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio		1, 2, 4, 5	IB
i) Modifica di un attributo di specifica del principio attivo da un attributo di specifica aziendale a un attributo di specifica di una farmacopea non ufficiale o di una farmacopea di un Paese terzo, se la Farmacopea europea o la Farmacopea svizzera non contiene una monografia		1, 2, 3, 4, 5	IB
j) Modifica del marcitore analitico o estensione dei limiti specificati del marcitore analitico in un principio attivo vegetale («altri» estratti)		1, 2, 3, 4, 5	IB
k) Modifica dell'intervallo di prova di un attributo di specifica, da prova di routine a skip testing/intervallo di prova periodico e viceversa		1, 2, 7	IB

I) Sostituzione di un attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4	IB
Condizioni			
1° La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i criteri di accettazione delle specifiche (per esempio nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).			
2° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a un problema di sicurezza o di qualità, per esempio nuove impurità non qualificate o una modifica dei limiti di impurità totali.			
3° La procedura analitica rimane la stessa.			
4° La modifica è interamente descritta nella parte aperta (parte del richiedente) del DMF/ASMF, se applicabile.			
5° Per qualsiasi materiale, la modifica non riguarda un'impurità genotossica (nitrosammime incluse). Se la modifica riguarda il principio attivo finale, ad esclusione dei solventi residui che devono rispettare i limiti ICH/VICH, eventuali nuove impurità devono essere conformi alla Farmacopea europea o alla Farmacopea svizzera.			
6° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
7° La modifica non è correlata a una revisione della strategia di controllo con l'intento di minimizzare la verifica di parametri e attributi (critici o non critici).			
8° L'attributo di specifica non riguarda un attributo critico come verifica dell'identità, dosaggio, purezza, impurità (a meno che un solvente non sia escluso dalla fabbricazione del principio attivo), proprietà fisiche critiche (p. es. polimorfia, dimensione delle particelle, densità reale o apparente) o contenuto di acqua.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.			
3° Indicazioni sulla nuova procedura analitica e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4° Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione (tre lotti di produzione per i prodotti biologici, salvo giustificazione) della sostanza considerata per tutti gli attributi di specifica.			
5° Giustificazione del nuovo attributo di specifica e dei criteri di accettazione da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF/ASMF.			
6° Giustificazione/valutazione dei rischi da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF/ASMF, da cui risultati che l'attributo di specifica non è significativo o è obsoleto.			
7° Giustificazione del titolare dell'omologazione (o del titolare del DMF/ASMF) per la modifica dell'intervallo di prova dell'attributo di specifica. Un passaggio dalla prova di routine a uno skip testing/intervalllo di prova periodico è giustificato quando il processo di fabbricazione è sotto controllo ed è supportato da un'adeguata quantità di dati storici che sono in conformità con la specifica e/o le direttive pertinenti. Un passaggio da skip testing/intervalllo di prova periodico alla prova di routine dovrebbe essere supportato da dati analitici che dimostrino che la specifica controllata periodicamente non soddisfa i criteri di accettazione approvati.			

Q.I.b.2 Modifica della procedura analitica di un principio attivo o di una materia prima/un reattivo/un prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
Modifica della procedura analitica per il principio attivo			

a) Modifica minore della procedura analitica per il principio attivo	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Soppressione di una procedura analitica per il principio attivo, quando è già omologata una procedura alternativa	4, 5	1	IA
c) Introduzione, sostituzione o modifica sostanziale di una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica per un principio attivo			II
d) Altre modifiche di una procedura analitica (compresa la sostituzione o l'aggiunta) per il principio attivo		1, 2	IB
Modifica della procedura analitica di una materia prima/un reattivo/un prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo			
e) Modifica minore di una procedura analitica per una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
f) Soppressione di una procedura analitica per una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio, quando è già omologata una procedura alternativa	4, 5	1	IA
g) Introduzione, sostituzione o modifica di una procedura analitica biologica, immunologica o immunochimica di una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo		1, 2	IB
h) Altra modifica di una procedura analitica (compresa la sostituzione o l'aggiunta) per una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	IA
Condizioni			
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili e i loro risultati mostrano che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella finora approvata.			
2° I limiti di impurità totali non sono stati modificati e non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.			
3° Il metodo di analisi resta sostanzialmente lo stesso (p. es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
4° La modifica è interamente descritta nella parte aperta (parte del richiedente) del DMF/ASMF, se applicabile.			
5° Per l'attributo di specifica è già omologata una procedura analitica alternativa.			
6° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
7° La procedura analitica non è una procedura biologica, immunologica o immunochimica.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, comprese una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida e, se del caso, specifiche riviste per le impurità.			
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerge che la procedura analitica finora approvata e quella richiesta sono equivalenti. Questo			

requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica, a meno che la nuova procedura analitica non venga aggiunta come procedura alternativa a una procedura esistente.

Q.I.b.3 Modifica di uno standard di riferimento o di un preparato di riferimento aziendale per un principio attivo biologico	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Sostituzione di uno standard di riferimento o di un preparato di riferimento aziendale, la cui sostituzione non è coperta da un protocollo di qualificazione approvato (¹)			II
b) Sostituzione di uno standard di riferimento o di un preparato di riferimento aziendale, la cui sostituzione non è coperta da un protocollo di qualificazione approvato, per il quale sono disponibili risultati delle prove sulla comparabilità con lo standard di riferimento o il preparato di riferimento attuale e proposto		1, 2	IB
c) Introduzione di un protocollo di qualificazione per la fabbricazione o la sostituzione di uno standard di riferimento o preparato di riferimento aziendale (²)			II
d) Modifica sostanziale di un protocollo di qualificazione per la fabbricazione o la sostituzione di uno standard di riferimento o di un preparato di riferimento aziendale, che potrebbe avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del principio attivo			II
e) Altra modifica di un protocollo di qualificazione per la fabbricazione o la sostituzione di uno standard di riferimento o preparato di riferimento aziendale		1	IB
Documentazione			
1. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa una descrizione della fabbricazione e della qualificazione del nuovo standard di riferimento interno.			
2. Risultati comparativi delle prove che mostrano che l'attuale standard di riferimento interno e quello richiesto sono equivalenti.			
(¹) Nota: altre modifiche di uno standard di riferimento o di un preparato di riferimento aziendale, non coperte da un protocollo di qualificazione approvato, devono essere classificate in analogia alle modifiche corrispondenti per un principio attivo biologico o per un prodotto finito biologico.			
(²) Nota: l'approvazione di una modifica di un protocollo di qualificazione autorizza l'introduzione corrispondente di un nuovo standard di riferimento o di un preparato di riferimento o l'estensione del periodo di ripetizione della prova o della durata di conservazione secondo il protocollo di qualificazione approvato all'interno del sistema di assicurazione della qualità. A tal fine non è più necessario richiedere una domanda di modifica, purché siano rispettati tutti i criteri di accettazione.			

Q.I.c) Sistema di chiusura del contenitore

Q.I.c.1 Modifica nel confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
--	--------------------------	------------------------------	------

a) Modifica nel confezionamento primario di un principio attivo non liquido	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
b) Modifica nel confezionamento primario di un principio attivo liquido sterile			II
c) Modifica nel confezionamento primario di un principio attivo liquido non sterile		1, 2, 4, 5	IB
d) Soppressione di uno dei confezionamenti primari omologati del principio attivo	4	1	IA

Condizioni

- 1° Per quanto riguarda le proprietà pertinenti, il materiale di confezionamento richiesto deve essere almeno equivalente a quello approvato.
- 2° Gli studi di stabilità pertinenti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH; i parametri di stabilità pertinenti sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e, al momento dell'applicazione, il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi. Tuttavia, se il confezionamento richiesto è più resistente del confezionamento esistente, la disponibilità di dati sulla stabilità su un periodo di tre mesi non è più richiesta. Gli studi devono essere portati a termine e i dati devono essere comunicati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano le specifiche o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine del periodo di conservazione/di ripetizione della prova (retest).
- 3° Il principio attivo non è un principio attivo sterile o biologico.
- 4° Deve essere presente almeno un confezionamento rimanente, adatto per la conservazione del principio attivo nelle condizioni approvate.

Documentazione

- 1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
- 2° Dati appropriati sul nuovo confezionamento (p. es. dati comparativi sulla permeabilità all'O₂, alla CO₂ e all'umidità). Ove opportuno, occorre dimostrare che non esiste interazione tra il contenuto e il materiale di confezionamento (p. es. non vi è migrazione di componenti del materiale richiesto nel contenuto e non vi sono perdite dei componenti del prodotto nel confezionamento), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti applicabili della farmacopea o le disposizioni dell'ordinanza sugli oggetti d'uso (RS 817.023.21).
- 3° Una dichiarazione da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF/ASMF, da cui risulti che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che dai risultati non emergeva alcun problema. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
- 4° Se del caso, un confronto delle specifiche del confezionamento primario finora approvato e di quello richiesto.
- 5° Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno due lotti su scala pilota o di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine del periodo approvato di ripetizione della prova (retest).

Q.I.c.2 Modifica degli attributi e/o dei criteri d'accettazione per il confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Restrizione dei criteri di accettazione delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Soppressione di un attributo di specifica non significativo o di un attributo obsoleto	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
d) Aggiunta di un attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3	IB
Condizioni			
1° La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i criteri di accettazione delle specifiche (per esempio nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II), a meno che non sia stata precedentemente valutata e adottata nel quadro di una misura successiva.			
2° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione del materiale di confezionamento o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione nel corso dello stoccaggio del principio attivo e né essere dovuta a un problema di sicurezza o di qualità.			
3° Tutte le modifiche devono rimanere nell'ambito dei criteri di accettazione al momento approvati.			
4° La procedura analitica rimane la stessa o subisce solo modifiche marginali.			
5° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6° La modifica non è correlata a una revisione della strategia di controllo volta a ridurre al minimo la verifica dei parametri e degli attributi (critici o non critici).			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.			
3° Indicazioni sulla nuova procedura analitica e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4° Giustificazione del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF/ASMF per il nuovo attributo di specifica e per i criteri di accettazione.			
5° Giustificazione/valutazione dei rischi da parte del titolare dell'omologazione o del titolare del DMF/ASMF, da cui risulti che l'attributo di specifica non è significativo o è obsoleto.			

Q.I.c.3 Modifica della procedura analitica per il confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica minore di una procedura analitica approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Altra modifica di una procedura analitica (compresa la sostituzione o l'aggiunta)	1, 3	1, 2	IA
c) Soppressione di una procedura analitica, quando è già omologata una procedura alternativa	4	1	IA
Condizioni			
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili e i loro risultati mostrano che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella finora approvata.			

2° La procedura analitica resta la stessa (p. es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
3° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
4° Per l'attributo di specifica è ancora omologata una procedura analitica.
Documentazione

1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, comprese una descrizione del metodo di analisi e una sintesi dei dati di convalida.
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerge che la procedura analitica finora approvato e quella richiesta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.

Q.I.c.4 Modifica di una componente del confezionamento secondario del principio attivo (compresa la sostituzione, l'aggiunta o la soppressione), se menzionata nel fascicolo di omologazione Modulo 3	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1, 2, 3, 4	1	IA

Condizioni
1. Il confezionamento secondario non svolge alcun ruolo funzionale per la stabilità del principio attivo oppure, se lo fa, non offre meno protezione rispetto a quello omologato.
2. La componente del confezionamento modificata deve essere adatta allo stoccaggio del principio attivo alle condizioni approvate.
3. La modifica non deve essere dovuta a lacune critiche della componente del confezionamento precedente.
4. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione nel corso dello stoccaggio del principio attivo.

Documentazione
1. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.I.d) Stabilità	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
Q.I.d.1 Modifica del periodo di ripetizione della prova (retest)/periodo di stoccaggio o delle condizioni di stoccaggio del principio attivo o dei prodotti intermedi utilizzati per la fabbricazione di un principio attivo biologico			
a) Periodo di ripetizione della prova (retest)/periodo di stoccaggio			
1° Riduzione del periodo di ripetizione della prova (retest)/periodo di stoccaggio	1	1, 2, 3, 4	IA
2° Introduzione di un periodo di ripetizione della prova (retest)/periodo di stoccaggio		1, 2, 3	IB
3° Estensione del periodo di ripetizione della prova (retest)/periodo di stoccaggio sulla base di un'estrappolazione o a causa di una modellazione della stabilità che non corrisponde alle linee guida di stabilità pertinenti			II

4° Estensione del periodo di ripetizione della prova (retest)/periodo di stoccaggio sulla base di dati in tempo reale, che non corrispondono a un protocollo di stabilità approvato o un'estensione basata sull'estrapolazione dei dati di stabilità secondo le linee guida di stabilità pertinenti		1, 3	IB
5° Estensione di un periodo di ripetizione della prova (retest)/periodo di stoccaggio sulla base di dati in tempo reale, che corrispondono interamente al protocollo di stabilità approvato	2	1, 2, 3	IA
b) Condizioni di stoccaggio			
1° Adozione di condizioni di stoccaggio più restrittive	1, 4	1, 2, 3	IA
2° Modifica delle condizioni di stoccaggio		1, 2, 3	IB
c) Modifica di un protocollo di stabilità approvato	1, 4	1, 4	IA
Condizioni			
1° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.			
2° Gli studi di stabilità sono stati eseguiti conformemente al protocollo di stabilità al momento approvato. Vengono inviati dati in tempo reale. Tutti i lotti soddisfano in ogni momento le specifiche prestabilite. Non sono stati osservati trend inaspettati.			
3° La caratteristica fisica del principio attivo non è mutata.			
4° Le modifiche non riguardano un ampliamento dei criteri di accettazione dei parametri analizzati, né una soppressione di parametri di stabilità o una riduzione della frequenza di una prova.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione. Le informazioni devono contenere i risultati degli opportuni studi di stabilità in tempo reale, realizzati conformemente alle direttive in materia di stabilità applicabili su tre lotti su scala pilota o su scala di produzione del principio attivo o del prodotto intermedio nel materiale di confezionamento autorizzato.			
2° Conferma che gli studi di stabilità sono stati effettuati conformemente al protocollo di sperimentazione al momento approvato. Gli studi devono mostrare che le specifiche pertinenti concordate sono ancora rispettate.			
3° Copia delle specifiche approvate del principio attivo.			
4° Giustificazione delle modifiche proposte.			

Q.I.e) Strumenti normativi aggiuntivi

Q.I.e.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Nuovo spazio di sviluppo per uno o più fasi di fabbricazione del principio attivo, compreso il controllo in corso di fabbricazione e/o la procedura analitica		1, 2, 3	II
b) Nuovo spazio di sviluppo (method operable design range [MODR]) per una procedura analitica per una materia prima, un reattivo, un prodotto intermedio e/o del principio attivo		1, 2, 3	IB

c) Modica o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il principio attivo e/o per una procedura analitica per una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedia		1, 2, 3	IB
---	--	----------------	-----------

Documentazione

- 1° Lo spazio di sviluppo è stato realizzato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. I risultati di studi, a seconda dei casi, sullo sviluppo di prodotti, procedimenti e procedure analitiche, compresi la valutazione dei rischi e gli studi a più variabili o la modellazione dei procedimenti, da cui risulta che si è giunti a una comprensione sistematica degli attributi dei materiali e dei parametri di procedimento rispetto agli attributi qualitativi essenziali del principio attivo.
- 2° Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabella e/o di equazione matematica, comprese le variabili (attributi dei materiali e parametri di procedimento, a seconda dei casi) e relativi settori e limiti richiesti.
- 3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.I.e.2 Introduzione di un protocollo di gestione delle modifiche per il principio attivo dopo l'omologazione (PACMP)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		1, 2, 3	II

Documentazione

- 1° Descrizione dettagliata della modifica proposta.
- 2° Protocollo di gestione delle modifiche per il principio attivo.
- 3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.I.e.3 Soppressione di un protocollo approvato di gestione delle modifiche (PACMP) per il principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1, 2	IA

Condizioni

- 1° La soppressione del protocollo approvato di gestione delle modifiche per il principio attivo non è la conseguenza di eventi imprevisti né di risultati non conformi alle specifiche durante l'applicazione delle modifiche descritte nel protocollo e non ha alcun effetto sulle informazioni già approvate nella documentazione.

Documentazione

- 1° Giustificazione della soppressione richiesta.
- 2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.I.e.4 Modifiche a un protocollo approvato di gestione delle modifiche (PACMP)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifiche maggiori a un protocollo approvato di gestione delle modifiche			II
b) Modifiche minori a un protocollo approvato di gestione delle modifiche, che non modificano la strategia definita nel protocollo		1	IB

Documentazione

- 1° Una dichiarazione attestante che le modifiche non alterano la strategia complessiva stabilita nel protocollo e non vanno oltre il protocollo al momento approvato.

Q.I.e.5 Attuazione delle modifiche previste in un protocollo approvato di gestione delle modifiche (PACMP)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Attuazione delle modifiche previste di un PACMP tramite modifica di tipo IA	1	1, 2, 3, 4	IA
b) Attuazione delle modifiche previste di un PACMP tramite modifica di tipo IA _{IN}	2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
c) Attuazione delle modifiche previste di un PACMP tramite modifica di tipo IB		1, 2, 3, 4	IB
Condizioni			
1° La modifica richiesta è stata eseguita in piena conformità con il protocollo approvato di gestione delle modifiche e deve essere notificata entro 12 mesi dopo la sua attuazione.			
2° La modifica richiesta è stata eseguita in piena conformità con il protocollo approvato di Change Management e deve essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.			
Documentazione			
1° Riferimento al protocollo approvato di gestione delle modifiche.			
2° Dichiarazione attestante che la modifica è conforme al protocollo approvato di gestione delle modifiche e che i risultati dello studio rispondono ai criteri di accettazione indicati nel protocollo (*).			
3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
4° Risultati degli studi realizzati in conformità con il protocollo approvato di gestione delle modifiche.			
(*) Nota: se il criterio di accettazione e/o altre condizioni nel protocollo non sono soddisfatte, la modifica non può essere effettuata come modifica di questa categoria e dovrebbe invece essere presentata come modifica della categoria appropriata senza PACMP.			

Q.I.e.6 Introduzione di un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) per il principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		1, 2, 3	II
Documentazione			
1. Il contenuto del documento di gestione del ciclo di vita del prodotto è stato realizzato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. I risultati di studi sullo sviluppo di prodotti, procedimenti e procedure analitiche (p. es. interazione dei differenti parametri, compresi la valutazione dei rischi e gli studi a più variabili, a seconda dei casi) da cui risulta che si è giunti a una comprensione sistematica degli attributi dei materiali e dei parametri di procedimento rispetto agli attributi qualitativi essenziali del principio attivo.			
2. Il documento di gestione del ciclo di vita del prodotto contiene una descrizione tabellare degli attributi dei materiali, delle caratteristiche qualitative e dei parametri di procedimento (o parametri per procedure analitiche), dei relativi limiti e settori richiesti, nonché dei futuri tipi di modifica.			
3. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

Q.I.e.7 Modifiche per il principio attivo in conformità con un documento approvato di gestione del ciclo di vita del prodotto	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica maggiore del principio attivo in conformità con un PLCM approvato		1, 2, 3	II

b) Modifica minore del principio attivo in conformità con un PLCM approvato	1	1, 2, 3	IA
c) Modifica minore del principio attivo in conformità con un PLCM approvato	2	1, 2, 3	IA _{IN}
d) Modifica minore del principio attivo in conformità con un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come una modifica di tipo IA, che deve essere notificata entro 12 mesi dall'attuazione.
2. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come una modifica di tipo IA_{IN}, che deve essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.

Documentazione

1. Una sintesi e giustificazione della modifica o delle modifiche richieste, in cui la situazione finora approvata e quella richiesta sono descritte chiaramente, nonché documenti giustificativi.
2. Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con le sezioni rilevanti modificate.
3. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.I.e.8 Modifiche di un documento approvato di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) per il principio attivo	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica maggiore di un PLCM approvato			II
b) Modifica minore di un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Documentazione

1. Una sintesi e giustificazione della modifica o delle modifiche proposte, in cui la situazione finora approvata e quella richiesta sono descritte chiaramente, nonché documenti giustificativi.
2. Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con le sezioni rilevanti modificate.
3. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

24 / 69

1.2.2 Q.II. Prodotto finito

Q.II.a) Descrizione e composizione

Q.II.a.1 Modifica o aggiunta di impressioni, rilievi o altre marcature, compresa la sostituzione o l'aggiunta di inchiostri usati per marcare il medicamento	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifiche di impressioni, rilievi o altre marcature	1, 2, 3, 4, 5	1	IA _{IN}
b) Modifiche di incisioni destinate a una divisione in dosi uguali		1, 2	IB

Condizioni

- 1° Le specifiche relative al rilascio e alla durata di conservazione del prodotto finito sono le stesse (ad eccezione dell'apparenza).
- 2° Tutti gli inchiostri devono essere conformi alle prescrizioni pertinenti della legislazione sugli agenti terapeutici.
- 3° Le scanalature/incisioni non sono destinate a una divisione in dosi uguali.
- 4° Le marcature del medicamento utilizzate per differenziare i dosaggi non devono essere completamente eliminate.
- 5° Se la modifica (p. es. impressione/rilievo) riguarda anche un medicamento in co-marketing, essa deve essere compatibile con tale medicamento (cfr. Guida complementare *Omologazione di medicamenti in co-marketing*).

Documentazione

- 1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso uno schema dettagliato o una descrizione scritta dell'apparenza attuale e della nuova apparenza, nonché eventualmente testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
- 2° Risultati delle prove pertinenti, conformemente alla Farmacopea europea, da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.

Q.II.a.2 Modifica nella forma o nelle dimensioni della forma farmaceutica	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Compresse a rilascio immediato, capsule, supposte e pessari	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a rilascio modificato o prolungato, e compresse incise destinate a essere divise in dosi uguali		1, 2, 3, 4	IB
c) Aggiunta di un nuovo kit per preparazione radiofarmaceutica con un diverso volume di riempimento			II

Condizioni

- 1° Se del caso, il profilo di dissoluzione del prodotto finito modificato è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito. Per i medicamenti fitoterapeutici, per i quali non è possibile verificare la dissoluzione, il tempo di disaggregazione del nuovo prodotto finito è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito.
- 2° Le specifiche sul rilascio e sulla durata di conservazione del prodotto finito sono rimaste invariate (ad eccezione della forma e delle dimensioni).
- 3° La composizione qualitativa o quantitativa e la massa media rimangono immutate.
- 4° La modifica non riguarda le compresse incise destinate a essere divise in dosi uguali.

Documentazione

1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso uno schema dettagliato della situazione attuale e di quella richiesta, nonché eventualmente testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
2° Dati comparativi sui profili di dissoluzione per almeno un lotto su scala pilota con le dimensioni attuali e richieste [nessuna differenza significativa riguardante la comparabilità; cfr. le direttive pertinenti sulla biodisponibilità]. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disaggregazione.
3° Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alla direttiva pertinente «Investigation of Bioequivalence».
4° Risultati delle prove pertinenti, conformemente alla Farmacopea europea da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.
Nota per Q.II.a.2.c): si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica apportata al dosaggio del prodotto finito richiede la presentazione di una domanda di estensione dell'omologazione.

Q.II.a.3 Modifica nella composizione (eccipienti) del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifiche nei componenti di sostanze aromatizzanti e coloranti			
1° Aggiunta, soppressione o sostituzione	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA _{IN}
2° Aumento o riduzione	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Altri eccipienti			
1° Adattamenti di scarsa rilevanza della composizione quantitativa del prodotto finito per quanto riguarda gli eccipienti	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 6	IA
2° Modifiche qualitative o quantitative di uno o più eccipienti tali da avere un impatto significativo sulla sicurezza, sulla qualità o sull'efficacia del prodotto finito (p. es. eccipienti biologici o un nuovo eccipiente che comprende l'utilizzo di materiali di origine umana o animale, per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale o del rischio di EST)			II
3° Modifica sostenuta da uno studio sulla bioequivalenza			II
4° Sostituzione di eccipienti con eccipienti comparabili aventi le stesse caratteristiche funzionali		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condizioni			
1° Non vi sono modifiche delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (p. es. tempo di disaggregazione, profilo di dissoluzione).			
2° Qualsiasi adattamento di scarsa rilevanza della formulazione per mantenere il peso totale deve avvenire tramite uno o più eccipienti che al momento rappresentano una frazione importante della formulazione del prodotto finito.			
3° Le specifiche del prodotto finito sono state modificate solo per quanto riguarda l'apparenza/lorore/il gusto ed eventualmente la soppressione di una prova di identificazione.			

- 4° Gli studi di stabilità sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti), i parametri di stabilità rilevanti sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione; il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi (al momento dell'applicazione per il tipo IA o della notifica per il tipo IB) e il profilo di stabilità è simile alla situazione registrata al momento. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. Devono inoltre essere effettuate, ove necessario, prove di fotostabilità.
- 5° Tutti i nuovi componenti proposti devono essere conformi alle direttive applicabili della legislazione sulle derrate alimentari [p. es. «Ordinanza del DFI sugli additivi ammessi nelle derrate alimentari» (Ordinanza sugli additivi; OAdd; RS 817.022.31) e «Ordinanza del DFI sugli aromi e gli ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti nelle e sulle derrate alimentari» (Ordinanza sugli aromi; RS 817.022.41)].
- 6° I nuovi componenti non devono contenere sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione in materia di sicurezza virale o della conformità all'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario».
- 7° La modifica non incide sulla differenziazione tra i dosaggi e non ha un impatto negativo sull'accettabilità del gusto per le formulazioni pediatriche.
- 8° Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto finito, stabilito sulla base di almeno due lotti pilota, è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito [non vi sono differenze significative in termini di comparabilità; cfr. la direttiva pertinente «Investigation of Bioequivalence»]. Per i medicinali fitoterapeutici, per i quali non è possibile verificare la dissoluzione, il tempo di disaggregazione del nuovo prodotto finito è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito.
- 9° La modifica non è la conseguenza di problemi di conservabilità e/o non comporta potenziali rischi per la sicurezza in riferimento alla differenziazione tra dosaggi.
- 10° Non si tratta di un prodotto finito biologico.

Documentazione

- 1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione e il formulario *Dichiarazione completa*.
- 2° Una dichiarazione attestante che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che non risultavano problemi dai dati disponibili. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
- 3° Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
- 4° Un certificato EST di conformità alla Farmacopea europea per qualunque nuova sostanza di origine animale esposta a rischio EST oppure, ove applicabile, prove che la fonte specifica del materiale a rischio TSE è stata precedentemente valutata da Swissmedic e dimostrata conforme all'ambito di applicazione dell'attuale «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario». Le seguenti informazioni devono essere indicate per ciascuna sostanza: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui la sostanza è derivata, paese di origine

degli animali di partenza e utilizzo della sostanza. Inoltre, è richiesto il formulario aggiornato <i>Sostanze di origine animale e umana</i> .	
5°	Se del caso, dati da cui risulta che il nuovo eccipiente non interferisce con le procedure analitiche delle specifiche del prodotto finito.
6°	La giustificazione della modifica o della scelta degli eccipienti ecc. deve essere fornita mediante dati relativi allo sviluppo galenico (compresi, se del caso, aspetti inerenti alla stabilità e alla preservazione antimicrobica).
7°	Per le forme farmaceutiche solide, dati comparativi sui profili di dissoluzione per almeno due lotti su scala pilota del prodotto finito nella composizione nuova e vecchia. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disaggregazione.
8°	Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente all'attuale direttiva «Investigation of Bioequivalence».

Q.II.a.4 Modifica del peso dello strato di copertura delle forme farmaceutiche orali o del peso dell'involucro delle capsule	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Forma farmaceutica solida per uso orale	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti per le quali lo strato di copertura o l'involucro delle capsule è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio		1, 3, 4, 5, 6	IB
c) Forme farmaceutiche, a rilascio modificato o prolungato, per le quali lo strato di copertura o l'involucro delle capsule è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio			II
Condizioni			
1° Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto finito, stabilito sulla base di almeno due lotti su scala pilota, è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito. Per i medicamenti fitoterapeutici, per i quali non è possibile verificare la dissoluzione, il tempo di disaggregazione del nuovo prodotto finito è paragonabile a quello dell'attuale prodotto finito.			
2° Lo strato di copertura non è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio o per il controllo di altri attributi di qualità.			
3° Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate unicamente per quanto riguarda il peso e le dimensioni, ove applicabile.			
4° Gli studi di stabilità sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente dispone, al momento dell'applicazione, di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi nonché di una conferma che gli studi saranno portati a termine. I dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso in cui i risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Una dichiarazione attestante che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che non risultavano problemi dai dati disponibili. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero			

non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. Devono inoltre essere effettuate, ove necessario, prove di fotostabilità.	
3°	Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
4°	Dati comparativi di analisi dei lotti e profili di dissoluzione di almeno due lotti su scala pilota del prodotto finito nella formulazione attuale e in quella richiesta. Per i medicamenti fitoterapeutici, per i quali non è possibile verificare la dissoluzione, devono essere presentati dati comparativi di disintegrazione.
5°	Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente all'attuale direttiva «Investigation of Bioequivalence».
6°	Dichiarazione che le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate unicamente per quanto riguarda il peso e le dimensioni.

Q.II.a.5 Modifica nella concentrazione di un medicamento monodose per uso parenterale, somministrato interamente, quando la quantità di principio attivo per dose unitaria (vale a dire il dosaggio) rimane la stessa	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
			II

Q.II.a.6 Soppressione del contenitore con solvente o diluente dalla confezione	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		1, 2	IB

Documentazione

1° Giustificazione della soppressione, compresa una spiegazione sui metodi alternativi per ottenere il solvente o diluente secondo quanto richiesto per un utilizzo sicuro ed efficace del prodotto finito.
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

Q.II.b) Fabbricazione

Q.II.b.1 Modifica di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito (ad eccezione dei siti per il rilascio dei lotti e il controllo o la prova dei lotti)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile del confezionamento secondario	1, 2	1, 7	IA _{IN}
b) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile del confezionamento primario	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA _{IN}
c) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della fabbricazione di forme farmaceutiche con procedimenti di fabbricazione complessi			II
d) Aggiunta o sostituzione di un sito che richiede un'ispezione iniziale o un'ispezione GMP specifica a un prodotto			II

e) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile di una o più fasi di fabbricazione del prodotto finito		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
f) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile dell'assemblaggio di una componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato indivisibile (integrale)		1, 2, 3, 4, 7	IB

Condizioni

- 1° Il sito è conforme alle GMP.
- 2° Il sito è debitamente autorizzato (a fabbricare la forma farmaceutica o il prodotto in questione).
- 3° Il prodotto in questione non è un prodotto sterile.
- 4° Ove pertinente, esiste un protocollo di convalida o la convalida della produzione sul nuovo sito è stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore con almeno tre lotti su scala di produzione.

Documentazione

- 1° Prove della verifica della conformità del fabbricante ai requisiti GMP.
 - 2° Ove opportuno, devono essere indicati i numeri dei lotti, la dimensione del lotto corrispondente e la data di fabbricazione dei lotti (≥ 3) utilizzati nello studio di convalida e devono essere presentati i dati di convalida o il protocollo di convalida (schema).
 - 3° Se del caso, copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione.
 - 4° Dati di analisi di un lotto di produzione e due lotti su scala pilota, fabbricati secondo il processo di fabbricazione commerciale (o due lotti di produzione), e dati comparativi sugli ultimi tre lotti del sito precedente. I dati per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili (accompagnati dall'azione proposta) su richiesta o dichiarati se i risultati non rispettano le specifiche. I dati di analisi di 3 lotti (salvo diversa giustificazione) del prodotto finito biologico, fabbricato dal fabbricante/sito attuale e da quello richiesto.
 - 5° Per le formulazioni semisolide e liquide, nelle quali il principio attivo è presente sotto forma non discolta, dati di convalida appropriati, compresa un'immagine microscopica della distribuzione dimensionale e della morfologia delle particelle o un'altra procedura adeguata di diagnostica per immagini.
 - 6° Se del caso, formulario *Dichiarazione del responsabile tecnico per fabbricanti stranieri* compilato e firmato.
 - 7° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso il formulario aggiornato *Informazioni sul fabbricante*.
 - 8° Se il sito di fabbricazione e il sito di confezionamento primario sono diversi, le condizioni di trasporto e di stoccaggio alla rinfusa devono essere precise e convalidate.
- Nota: per i requisiti GMP per i fabbricanti stranieri deve essere consultata la guida complementare *Conformità alle GMP dei fabbricanti stranieri*.

Q.II.b.2 Modifica del sito di rilascio dei lotti e di controllo/prova dei lotti del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aggiunta o sostituzione di un sito per il controllo/la prova dei lotti, che esegue procedure analitiche fisico-chimiche e/o microbiologiche per il prodotto finito	2, 3, 4, 5	1, 4	IA
b) Aggiunta o sostituzione di un sito per il controllo/la prova dei lotti, che esegue procedure analitiche		1, 4, 5	IB

biologiche/immunologiche/immunochimiche su un prodotto finito biologico			
c) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile del rilascio dei lotti			
1. Senza controllo o prova dei lotti	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA_{IN}
2. Con controllo o prova dei lotti, in cui vengono eseguite procedure analitiche fisico-chimiche e/o microbiologiche per il prodotto finito	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA_{IN}
3. Con controllo o prova dei lotti, in cui vengono eseguite procedure analitiche biologiche/immunologiche/immunochimiche su un prodotto finito biologico		1, 4, 5, 6	IB

Condizioni

- 1° Non applicabile in Svizzera.
- 2° Il sito è debitamente autorizzato.
- 3° La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.
- 4° Il trasferimento dei metodi dal vecchio al nuovo sito o a un nuovo laboratorio di prova è stato effettuato con successo.
- 5° Non applicabile in Svizzera.

Documentazione

- 1° Prove della verifica della conformità del fabbricante o del laboratorio di prova ai requisiti GMP.
- 2° Non applicabile in Svizzera.
- 3° Non applicabile in Svizzera.
- 4° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, incluso il formulario aggiornato *Informazioni sul fabbricante* e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
- 5° I protocolli di trasferimento della procedura analitica (in cui i criteri di accettazione sono stabiliti in anticipo) dal vecchio al nuovo sito (o al nuovo laboratorio di prove).
- 6° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.

Q.II.b.3 Modifica del procedimento di fabbricazione del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica minore del procedimento di fabbricazione	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
b) Modifica maggiore del procedimento di fabbricazione del prodotto finito, tale da avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto finito			II
c) Introduzione di un metodo di sterilizzazione terminale non standard			II
d) Introduzione o aumento di un sovradosaggio compensatore			II
e) Modifica del tempo di esposizione e/o delle condizioni di stoccaggio di un prodotto intermedio o di un prodotto sfuso utilizzato nella fabbricazione del prodotto finito		1, 6, 10	IB

Condizioni
1° Nessuna modifica del profilo di impurità qualitativo e quantitativo e delle proprietà fisico-chimiche.
2° La modifica riguarda una forma farmaceutica a rilascio immediato per uso orale o una soluzione non sterile; oppure la modifica riguarda parametri di procedimento non critici ossia che, nell'ambito di una precedente valutazione da parte di Swissmedic, sono stati giudicati innocui per la qualità del prodotto finito (indipendentemente dal tipo di prodotto e/o dalla forma farmaceutica).
3° Il principio di fabbricazione comprendente le diverse fasi di fabbricazione rimane lo stesso (p.es. sostanze intermedie), e non vi è alcuna modifica di solventi di fabbricazione utilizzati nel procedimento.
4° Il procedimento al momento approvato deve essere verificato mediante controlli in corso di fabbricazione e non è richiesta alcuna modifica (ampliamento o soppressione dei limiti) a questi controlli.
5° Le specifiche del prodotto finito o delle sostanze intermedie rimangono immutate.
6° Il nuovo procedimento di fabbricazione deve generare un prodotto identico per tutti gli aspetti collegati alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia.
7° Gli opportuni studi di stabilità, realizzati conformemente alle direttive applicabili, sono stati avviati su almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
8° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione e né essere dovuta a problemi di sicurezza o qualità.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compreso un confronto tra il procedimento di fabbricazione finora approvato e quello richiesto.
2° Per i medicamenti semisolidi e liquidi nei quali il principio attivo è presentato sotto forma non discolta: l'opportuna convalida della modifica, compresa l'immaginografia microscopica delle particelle al fine di verificare le modifiche visibili nella morfologia; dati comparativi sulla ripartizione per dimensioni mediante un metodo appropriato.
3° Per le forme farmaceutiche solide: profili di dissoluzione di un lotto di produzione rappresentativo e dati comparativi degli ultimi tre lotti fabbricati secondo il processo finora applicato; i risultati per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili (accompagnati dall'azione proposta) su richiesta o dichiarati se i risultati non rispettano le specifiche. Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disaggregazione.
4° Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alla direttiva pertinente «Investigation of Bioequivalence».
5° Per le modifiche ai parametri di procedimento che sono giudicati innocui per la qualità del prodotto finito occorre fornire una dichiarazione in tal senso formulata nel contesto della valutazione dei rischi precedentemente approvata.
6° Copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione.
7° I dati di analisi (sotto forma di tabelle comparative) per almeno due lotti fabbricati secondo il procedimento al momento approvato e secondo quello richiesto.
8° Dichiarazione attestante che gli studi di stabilità pertinenti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti) e che i parametri di stabilità rilevanti sono stati valutati in almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione. Occorre inoltre

<p>confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.</p>	
9°	Una dichiarazione del titolare dell'omologazione attestante che è stata effettuata una valutazione della fase o delle fasi di fabbricazione in questione e che la modifica minore non ha alcun impatto sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito.
10°	<p>Dati per la convalida della modifica proposta del tempo di esposizione e/o delle condizioni di stoccaggio del prodotto intermedio o del prodotto sfuso (almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione).</p> <p>La composizione del contenitore del prodotto intermedio o del prodotto sfuso deve essere descritta e le specifiche indicate.</p> <p>Se vengono presentati lotti su scala pilota, un impegno a verificare questi dati per i lotti su scala di produzione.</p> <p>Dichiarazione che la durata di conservazione del prodotto finito è stata stabilita secondo la «Note for guidance on start of shelf-life of the finished dosage form» o è altrimenti giustificata.</p>

Q.II.b.4 Modifica della dimensione del lotto (compresa la categoria di dimensione del lotto) del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aumento della dimensione del lotto fino a 10 volte superiore a quella originariamente approvata	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
b) Riduzione fino a 10 volte inferiore	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
c) La modifica richiede una valutazione della comparabilità di un prodotto finito biologico oppure la modifica della dimensione dei lotti richiede un nuovo studio sulla bioequivalenza			II
d) La modifica riguarda tutte le altre forme farmaceutiche fabbricate secondo un procedimento innovativo o complesso			II
e) Aumento o riduzione della dimensione dei lotti di oltre 10 volte superiore a quella originariamente approvata		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) La dimensione del lotto per un prodotto finito biologico è aumentata o diminuita senza modifica del procedimento di fabbricazione (p. es. duplicazione di una linea di produzione)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Condizioni
1° La modifica non compromette la riproducibilità e/o la consistenza del prodotto.
2° La modifica riguarda le forme farmaceutiche orali a rilascio immediato o le soluzioni non sterili.
3° Le modifiche delle fasi di procedimento e/o dei controlli in corso di fabbricazione devono risultare unicamente da una modifica della dimensione del lotto, p. es. dall'utilizzo di attrezzature di dimensioni diverse.
4° Esiste un protocollo di convalida o la convalida della fabbricazione è stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore con almeno tre lotti di produzione nella nuova dimensione richiesta secondo gli ordinamenti applicabili.
5° Non si tratta di un prodotto finito biologico.
6° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.

7° La dimensione del lotto non è più di dieci volte superiore o inferiore alla dimensione del lotto prevista al momento del rilascio dell'omologazione o a seguito di una modifica successiva non approvata come variazione di tipo IA.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2° I dati di analisi dei loggi (sotto forma di tabella comparativa) per almeno un due lotti di produzione, fabbricati secondo le dimensioni attuali e secondo le dimensioni richieste. I dati di analisi di 3 lotti (salvo diversa giustificazione) del prodotto finito biologico devono essere disponibili per la dimensione del lotto richiesta.
3° Ove opportuno devono essere indicati il numero dei lotti, la dimensione del lotto corrispondente e la data di fabbricazione dei lotti (≥ 3) utilizzati nello studio di convalida; deve essere presentato il protocollo di convalida (schema).
4° Devono essere presentati i risultati della convalida.
5° Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
6° Per i prodotti finiti biologici, una giustificazione secondo la quale la valutazione della comparabilità non è necessaria.

Q.II.b.5 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifiche minori dei limiti applicati di un controllo in corso di fabbricazione	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo controllo in corso di fabbricazione con limiti e con la procedura analitica corrispondente	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione non significativo od obsoleto	1, 2, 7, 9	1, 2, 5	IA
d) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione, tale da avere un impatto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
e) Estensione dei limiti approvati, applicati in corso di fabbricazione, tali da avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
f) Modifica di una procedura analitica di un controllo in corso di fabbricazione	2, 4, 6, 8	1, 7	IA
g) Sostituzione di un controllo in corso di fabbricazione con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condizioni			
1° La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i controlli in corso di fabbricazione (per esempio nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).			

2° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione e né essere dovuta a un problema di sicurezza o di qualità, per esempio nuove impurità non qualificate o una modifica dei limiti di impurità totali.
3° Tutte le modifiche devono rimanere nell'ambito dei limiti al momento approvati.
4° La procedura analitica rimane la stessa o subisce solo modifiche marginali (p. es. potrebbe essere consentita una modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
5° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
6° La procedura analitica non è una procedura biologica, immunologica o immunochimica.
7° Il controllo in corso di fabbricazione non riguarda un attributo critico come dosaggio, purezza, impurità (a meno che un solvente non sia escluso dalla fabbricazione), proprietà fisiche critiche (p. es. dimensione delle particelle, densità reale o apparente), verifica dell'identità (a meno che non esista già un controllo alternativo appropriato), controllo microbiologico (a meno che non sia richiesto per una particolare forma farmaceutica).
8° Sono stati eseguiti studi appropriati secondo le direttive pertinenti per dimostrare che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente alla procedura analitica precedente.
9° La modifica non è correlata a una revisione della strategia di controllo con l'intento di minimizzare la verifica di parametri e attributi (critici o non critici).
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2° Confronto tra i controlli e i limiti in corso di fabbricazione finora approvati e quelli richiesti.
3° Dettagli sulla nuova procedura analitica e, se del caso, dati di convalida.
4° Dati di analisi di due lotti di produzione del prodotto finito per tutti gli attributi di specifica.
5° Giustificazione/valutazione dei rischi da cui risultati che il controllo in corso di fabbricazione non è significativo o è obsoleto.
6° Giustificazione dei nuovi controlli in corso di fabbricazione e dei limiti.
7° Risultati comparativi di studi o risultati comparativi di analisi che mostrano che la procedura analitica attuale e quella richiesta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.

Q.II.c) Controllo degli eccipienti

Q.II.c.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione di un eccipiente	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica che rientra nei criteri di accettazione delle specifiche approvati	1, 2, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Soppressione di un attributo di specifica non significativo o di un attributo obsoleto	1, 2, 3, 7	1, 2, 6	IA
d) Modifica che non rientra nei criteri di accettazione delle specifiche approvati			II
e) Soppressione di un attributo di specifica tale da avere un impatto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
f) Modifica di una specifica per un eccipiente da un attributo di specifica aziendale a una		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

specifica di una farmacopea non ufficiale o di una farmacopea di un Paese terzo, se la Farmacopea europea o la Farmacopea svizzera non contiene una monografia			
g) Sostituzione di un attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4, 7	IB
Condizioni			
1° La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i criteri di accettazione delle specifiche (per esempio nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).			
2° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione e né essere dovuta a un problema di sicurezza o di qualità, per esempio nuove impurità non qualificate o una modifica dei limiti di impurità totali.			
3° La modifica non è correlata a una revisione della strategia di controllo con l'intento di minimizzare la verifica di parametri e attributi (critici o non critici).			
4° La procedura analitica.			
5° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6° La modifica non riguarda un'impurità genotossica.			
7° L'attributo di specifica non riguarda un attributo critico come dosaggio, purezza, impurità (a meno che un solvente non sia escluso dalla fabbricazione dell'eccipiente), proprietà fisiche critiche (p. es. dimensione delle particelle, densità reale o apparente), verifica dell'identità (a meno che non esista già un controllo alternativo appropriato), contenuto d'acqua o controllo microbiologico (a meno che non sia richiesto per una particolare forma farmaceutica).			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.			
3° Indicazioni sulla nuova procedura analitica e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4° Dati di analisi di due lotti di produzione dell'eccipiente per tutti gli attributi di specifica (tre lotti di produzione (salvo diversa giustificazione) per gli eccipienti biologici o per nuovi eccipienti).			
5° Se del caso, giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alla direttiva pertinente «Investigation of Bioequivalence».			
6° Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risultati che l'attributo non è significativo o è obsoleto.			
7° Giustificazione del nuovo attributo di specifica e dei criteri di accettazione.			

Q.II.c.2 Modifica della procedura analitica per un eccipiente	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica minore di una procedura analitica approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Soppressione di una procedura analitica, quando è già omologata una procedura analitica alternativa	4	1	IA
c) Introduzione, sostituzione o modifica sostanziale di una procedura analitica biologica, immunologica o immunochimica per un eccipiente			II

d) Altre modifiche di una procedura analitica (compresa la sostituzione o l'aggiunta)		1, 2	IB
Condizioni			
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili e i loro risultati mostrano che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella finora approvata.			
2° I limiti di impurità totali non sono stati modificati e non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.			
3° Il metodo di analisi resta sostanzialmente lo stesso (p. es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
4° Per l'attributo di specifica è ancora omologata una procedura analitica.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, comprese una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida e, se del caso, le specifiche riviste.			
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerge che la procedura analitica finora approvata e quella richiesta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.			
Q.II.c.3 Modifica della fonte di un eccipiente o di un reattivo che presenta un rischio di EST utilizzato per la fabbricazione del principio attivo o del prodotto finito <ul style="list-style-type: none"> a) Modifica dell'origine di un eccipiente o di un reattivo da un materiale che presenta un rischio di EST a un materiale vegetale o sintetico b) Modifica dell'origine di un eccipiente o di un reattivo per il quale il rischio di una contaminazione da EST è improbabile c) Modifica dell'origine di un materiale a rischio di EST o introduzione di un materiale a rischio di EST per il quale non è stato rilasciato un certificato di conformità alla Farmacopea europea. 	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a)	1	1, 2, 3	IA
b)	1, 2	1, 3	IA
c)			II
Condizioni			
1° Le specifiche sul rilascio e sulla durata di conservazione dell'eccipiente e del prodotto finito sono le stesse.			
2° L'osservanza delle condizioni formulate nella «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario» deve essere garantita.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Dichiarazione del fabbricante o del titolare dell'omologazione attestante che il materiale è puramente di origine vegetale o sintetica.			
3° Conferma dell'equivalenza dei materiali e che non sussiste alcun impatto sulla qualità del prodotto finito.			

Q.II.c.4 Modifica della sintesi, della fabbricazione o dell'estrazione di un eccipiente che non figura nella farmacopea (se menzionato nel fascicolo di omologazione Modulo 3)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica minore della sintesi, della fabbricazione o dell'estrazione di un eccipiente	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
b) Modifica del sito di fabbricazione, della sintesi, fabbricazione o estrazione dell'eccipiente, che potrebbe avere un impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto finito			II
c) Soppressione di un procedimento di fabbricazione di un eccipiente	4, 5	1	IA
d) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della fabbricazione o del controllo di un eccipiente, se descritto nel fascicolo di omologazione.		1, 2	IB
Condizioni			
1° Il procedimento di sintesi, il procedimento di fabbricazione e le specifiche sono identici e non vi sono modifiche del profilo di impurità qualitativo e quantitativo (ad esclusione dei solventi residui, purché siano controllati conformemente ai limiti ICH) o delle proprietà fisico-chimiche.			
2° I coadiuvanti sono esclusi.			
3° L'eccipiente non è una sostanza biologica.			
4° La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.			
5° Rimane almeno un procedimento di fabbricazione secondo quanto precedentemente omologato.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Dati di analisi dell'eccipiente (procedimento approvato) per almeno due lotti (scala pilota minima) [o 3 lotti di fabbricazione (salvo diversa giustificazione) per eccipienti biologici] fabbricati secondo il procedimento finora approvato e quello richiesto o del fabbricante finora approvato e di quello richiesto.			
3° Ove opportuno, dati comparativi sui profili di dissoluzione del prodotto finito per almeno due lotti (scala pilota minima). Per i medicamenti fitoterapeutici sono sufficienti dati comparativi sulla disgregazione.			
4° Copia delle specifiche approvate e, se del caso, delle nuove specifiche dell'eccipiente.			

Q.II.d) Controllo del prodotto finito

Q.II.d.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica che rientra nei criteri di accettazione delle specifiche approvati	1, 2, 4	1, 2	IA
b) Modifica che rientra nei criteri di accettazione delle specifiche approvati per un prodotto finito soggetto al rilascio dei lotti da parte di un'autorità	1, 2, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con la procedura analitica e i criteri di accettazione corrispondenti	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA

d) Soppressione di un attributo di specifica non significativo od obsoleto (p. es. soppressione dell'aroma, del sapore o della prova di identificazione per un materiale colorante o aromatizzante)	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
e) Modifica che non rientra nei criteri di accettazione del prodotto finito			II
f) Soppressione di un attributo di specifica, tale da avere un impatto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
g) Aggiornamento del fascicolo di omologazione al fine di conformarsi alle disposizioni di una monografia generale aggiornata della Farmacopea europea (*)	1, 2, 4, 6	1, 2	IA _{IN}
h) La monografia PhEur 2.9.40 introduce l'uniformità delle unità di dosaggio per sostituire il metodo al momento omologato, ossia PhEur 2.9.5 (uniformità di massa) o PhEur 2.9.6 (uniformità di contenuto)	1, 2, 8	1, 2, 4	IA
i) Modifica dell'intervallo di prova di un attributo di specifica, da prova di routine a skip testing/intervallo di prova periodico e viceversa		1, 2, 7	IB
j) Sostituzione di un attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condizioni			
1° La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i criteri di accettazione delle specifiche (per esempio nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II), a meno che i documenti giustificativi non siano già stati valutati e approvati nell'ambito di una procedura diversa.			
2° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione e né deve essere dovuta a un problema di sicurezza o di qualità, per esempio nuove impurità non qualificate o una modifica dei criteri di accettazione di impurità totali.			
3° La modifica non è correlata a una revisione della strategia di controllo con l'intento di minimizzare la verifica di parametri e attributi (critici o non critici).			
4° La procedura analitica è la stesso.			
5° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6° La modifica non riguarda le impurità (anche genotossiche) o la dissoluzione.			
7° L'attributo di specifica o la richiesta per la forma farmaceutica specifica non riguardano un parametro critico, come identità, dosaggio, purezza, impurità (a meno che un solvente non sia escluso dalla fabbricazione del prodotto finito), proprietà fisiche critiche (p. es. durezza e friabilità di compresse non rivestite, dimensioni), una prova necessaria per la rispettiva forma farmaceutica secondo le prescrizioni generali della Farmacopea europea («General Notices») o una richiesta di skip testing.			
8° Il controllo richiesto è pienamente conforme alla tabella 2.9.40. -1 della monografia Ph. Eur. 2.9.40 e non propone in alternativa di sottoporre a prova l'uniformità delle unità di dosaggio in base all'uniformità di massa anziché all'uniformità di contenuto, quando quest'ultima è specificata nella tabella 2.9.40.-1.			

Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.
3° Indicazioni sulla nuova procedura analitica e, ove opportuno, sui dati di convalida.
4° Dati di analisi di due lotti di produzione del prodotto finito per tutti gli attributi di specifica (tre lotti di produzione per i prodotti biologici, salvo diversa giustificazione).
5° Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risultati che l'attributo non è significativo o è obsoleto.
6° Giustificazione del nuovo attributo di specifica e dei criteri di accettazione.
7° Giustificazione del titolare dell'omologazione per la modifica dell'intervallo di prova dell'attributo di specifica. Un passaggio dalla prova di routine a uno skip testing/intervalllo di prova periodico è giustificato quando il processo di fabbricazione è sotto controllo ed è supportato da un'adeguata quantità di dati storici che sono in conformità con la specifica. Un passaggio da skip testing/intervalllo di prova periodico alla prova di routine dovrebbe essere supportato da dati analitici che dimostrino che la specifica controllata periodicamente non soddisfa i criteri di accettazione approvati.
(*) Nota: non è necessario notificare a Swissmedic l'aggiornamento generale di una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea svizzera qualora il fascicolo di omologazione di un prodotto finito omologato contenga un rimando alla «versione attuale». Tale variazione si applica pertanto ai casi in cui il fascicolo non contiene nessun riferimento all'aggiornamento della monografia della farmacopea e la variazione viene attuata per fare riferimento alla versione aggiornata.

Q.II.d.2 Modifica della procedura analitica per il prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica minore di una procedura analitica approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Soppressione di una procedura analitica, quando è già omologata una procedura alternativa	4	1	IA
c) Introduzione, sostituzione o modifica sostanziale di una procedura analitica biologica, immunologica o immunochimica per un prodotto finito			II
d) Altra modifica di una procedura analitica (compresa la sostituzione o l'aggiunta)		1, 2	IB
e) Aggiornamento della procedura analitica per renderla conforme alla monografia generale aggiornata della Farmacopea europea	2, 3, 5, 6	1	IA
f) Modifica per rispecchiare la conformità alla Farmacopea europea ed eliminare il riferimento a procedure analitiche interne obsolete e alla relativa numerazione	2, 3, 5, 6	1	IA
Condizioni			
1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili e i loro risultati mostrano che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella finora approvata.			
2° I limiti di impurità totali non sono stati modificati e non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.			

3° Il metodo di analisi resta sostanzialmente lo stesso (p. es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
4° Per l'attributo di specifica è già omologata una procedura analitica alternativa.
5° La procedura analitica omologata fa già riferimento alla monografia generale della Farmacopea europea e le modifiche sono per loro natura secondarie e richiedono un aggiornamento del fascicolo tecnico.
6° La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, comprese una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida e, se del caso, le specifiche riviste.
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerge che la procedura analitica finora approvata e quella richiesta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica meno che la nuova procedura analitica sia aggiunta a una procedura esistente come procedura alternativa.

Q.II.d.3 Modifiche collegate a una prova di rilascio in tempo reale nella fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Introduzione, sostituzione o modifiche sostanziali di una prova di rilascio in tempo reale			II

Q.II.e) Sistema di chiusura del contenitore

Q.II.e.1 Modifica del confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica della composizione qualitativa e quantitativa di un contenitore approvato			
1° Forme farmaceutiche solide	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3, 5	IA
2° Forme farmaceutiche semisolide e liquide non sterili		1, 2, 4, 5	IB
3° Prodotti finiti liquidi sterili			II
4° La modifica riguarda un confezionamento meno protettivo in caso di modifiche collegate alle condizioni di stoccaggio e/o alla riduzione della durata di conservazione			II
b) Modifica del tipo di contenitore o aggiunta di un nuovo contenitore			
1° Forme farmaceutiche solide, semisolide e liquide non sterili		1, 2, 4, 5	IB
2° Prodotti finiti sterili			II
c) Soppressione di un contenitore			
1° Soppressione di un contenitore per confezionamento primario che non comporta l'eliminazione completa di un dosaggio o di una forma farmaceutica	4	1, 6	IA
Condizioni			
1° La modifica riguarda unicamente lo stesso tipo di confezionamento/di contenitore (p. es. passaggio da un blister a un altro blister).			

- | |
|--|
| 2° Per quanto riguarda le proprietà pertinenti, il materiale di confezionamento richiesto deve essere almeno equivalente al materiale approvato. |
| 3° Gli studi di stabilità pertinenti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH, i parametri di stabilità rilevanti sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e, al momento dell'applicazione, il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi. Tuttavia, se il confezionamento richiesto è più resistente di quello finora approvato (p. es. un blister più spesso), la disponibilità dei dati sulla stabilità per un periodo di tre mesi non è ancora richiesta. Questi studi devono essere portati a termine e i dati devono essere presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. |
| 4° Le presentazioni restanti del prodotto devono essere adatte alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nell'informazione professionale. |
| 5° Il prodotto finito non è un prodotto finito biologico. |
| 6° Il prodotto finito non è sterile. |

Documentazione

- | |
|--|
| 1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione. |
| 2° Dati appropriati sul nuovo confezionamento (dati comparativi sulla permeabilità all'O ₂ , alla CO ₂ e all'umidità). Ove opportuno, occorre dimostrare che non esiste interazione tra il contenuto e il materiale di confezionamento (p. es. non vi è migrazione di componenti del materiale proposto nel contenuto e non vi sono perdite dei componenti del prodotto nel confezionamento), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti applicabili della farmacopea o dell'«Ordinanza del DFI sui materiali e gli oggetti destinati a entrare in contatto con le derrate alimentari» (Ordinanza sui materiali e gli oggetti; RS 817.023.21). |
| 3° Una dichiarazione attestante che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i dati minimi richiesti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione e che non risultavano problemi dai dati disponibili. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. |
| 4° Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno due lotti su scala pilota o di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. |
| 5° Se del caso, un confronto delle specifiche del confezionamento primario finora approvato e di quello richiesto. |
| 6° Dichiarazione da cui risulti che le dimensioni del confezionamento restanti sono coerenti con il dosaggio e la durata del trattamento, e appropriate alla posologia prescritta nell'informazione professionale. |
| Nota per Q.II.e.1.b): si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica che comporti una «nuova forma farmaceutica» richiede la presentazione di una domanda di estensione dell'omologazione. |

Q.II.e.2 Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura (confezionamento primario) del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Prodotti finiti non sterili	1, 2, 3	1, 3	IA

b) Prodotti finiti sterili	1, 2, 3	IB
Condizioni		
1° Non vi sono modifiche nella composizione qualitativa o quantitativa del contenitore.		
2° La modifica non riguarda un elemento fondamentale del materiale di confezionamento che influenza la somministrazione, l'utilizzo, la sicurezza o la stabilità del prodotto finito.		
3° In caso di modifica dello spazio libero (headspace) o del rapporto superficie/volume, sono stati avviati studi di stabilità conformi alle linee guida applicabili, i parametri di stabilità pertinenti sono stati valutati su almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.		
Documentazione		
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresa la descrizione, lo schema dettagliato e la composizione del contenitore o del materiale di chiusura, nonché, se necessario, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.		
2° Sono stati effettuati studi di nuova convalida nel caso di prodotti sterili. All'occorrenza devono essere indicati i numeri dei lotti utilizzati negli studi di nuova convalida. 4.		
3° In caso di modifica dello spazio libero (headspace) o del rapporto superficie/volume, una dichiarazione da cui risultati che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, se del caso, che il richiedente disponeva, al momento dell'attuazione per una modifica di tipo IA o al momento della presentazione per una modifica di tipo IB, dei dati minimi richiesti sulla stabilità (risultati sulla stabilità di almeno tre mesi per almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione) e che dai risultati non emergeva alcun problema. Occorre inoltre confermare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno presentati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.		

Q.II.e.3 Modifica di un elemento del materiale di confezionamento (primario) che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito (colore del tappo amovibile, codice colore sugli anelli delle fiale)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica che incide sui testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione	1	1	IA _{IN}
b) Modifica che non incide sui testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione	1	1	IA
Condizioni			
1° La modifica non riguarda un elemento del materiale di confezionamento che influenza la somministrazione, l'utilizzo, la sicurezza o la stabilità del prodotto finito.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

Q.II.e.4 Modifica degli attributi e/o dei criteri d'accettazione delle specifiche per il confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
---	--------------------------	------------------------------	------

a) Modifica dei criteri di accettazione delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
c) Soppressione di un attributo di specifica non significativo o di un attributo obsoleto	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
d) Aggiunta di un attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3	IB

Condizioni

- 1° La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i limiti delle specifiche (per esempio nel corso della procedura di omologazione o di una procedura di variazione di tipo II).
- 2° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o a preoccupazioni relative alla durata di conservazione e né essere dovuta a un problema di sicurezza o di qualità.
- 3° Tutte le modifiche devono avvenire nell'ambito dei criteri di accettazione al momento approvati.
- 4° La procedura analitica è la stessa o subisce solo modifiche marginali.
- 5° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
- 6° La modifica non è correlata a una revisione della strategia di controllo con l'intento di minimizzare la verifica di parametri e attributi (critici o non critici).

Documentazione

- 1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
- 2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.
- 3° Indicazioni sulla nuova procedura analitica e, ove opportuno, sui dati di convalida.
- 4° Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che l'attributo di specifica non è significativo o è obsoleto.
- 5° Giustificazione del nuovo attributo di specifica e dei criteri di accettazione.

Q.II.e.5 Modifica della procedura analitica per il confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica minore di una procedura analitica approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Altre modifiche di una procedura analitica (compresa la sostituzione o l'aggiunta)	1, 3	1, 2	IA
c) Soppressione di una procedura analitica, quando è già omologata una procedura alternativa	4	1	IA

Condizioni

1° Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili e i loro risultati mostrano che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella finora approvata.

2° Il metodo di analisi resta sostanzialmente lo stesso (p. es. modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).

3° Una nuova procedura analitica non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.

4° Per l'attributo di specifica è ancora omologata una procedura analitica.

44 / 69

Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, comprese una descrizione del metodo di analisi e una sintesi dei dati di convalida.			
2° Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerge che la procedura analitica finora approvata e quella richiesta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.			

Q.II.e.6 Modifica nella dimensione della confezione del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Introduzione di una nuova dimensione della confezione o modifica del numero di unità (p. es. compresse, fiale) in una confezione	Questa modifica deve essere notificata come modifica normativa E.102		
1° Modifica entro i limiti delle dimensioni di confezione al momento approvate			
2° Modifica al di fuori dei limiti delle dimensioni di confezione al momento approvate			
b) Soppressione di una o più dimensioni di confezione		Questa modifica deve essere notificata come modifica normativa E.103	
c) Modifica del peso o del volume di riempimento di prodotti finiti sterili multidose (o a dose unica, utilizzo parziale) per uso parenterale			II
d) Modifica del peso o del volume di riempimento di medicamenti multidose (o a dose unica, utilizzo parziale) per uso non parenterale		1, 2, 3	IB
e) Aggiunta o modifica di una confezione calendario per una dimensione della confezione già omologata nel fascicolo di omologazione		Questa modifica deve essere notificata come modifica normativa E.102	

Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione e, se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2° Giustificazione della dimensione della confezione nuova/restante, da cui risulti che la dimensione nuova/restante è conforme alla posologia e alla durata del trattamento approvate nell'informazione professionale.			
3° Dichiarazione attestante che, per i prodotti i cui parametri di stabilità rischiano di essere modificati, vengono svolti studi di stabilità secondo alle direttive applicabili; i dati sono da dichiarare unicamente se non rispettano le specifiche (accompagnati dall'azione proposta).			
Nota per Q.II.e.6.c) e d): si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica del dosaggio del prodotto finito richiede la presentazione di una domanda di estensione dell'omologazione.			

Q.II.e.7 Modifica del fabbricante, del processo di sterilizzazione o del fornitore di elementi di confezionamento (se menzionati nel fascicolo di omologazione Modulo 3)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aggiunta o sostituzione di un fabbricante o fornitore	1, 2, 3, 4	1, 2	IA

b) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della sterilizzazione di componenti del confezionamento e/o modifica del processo di sterilizzazione		3, 4	IB
Condizioni			
1° Non viene soppresso un elemento di confezionamento.			
2° La composizione qualitativa e quantitativa degli elementi di confezionamento e le specifiche di configurazione rimangono le stesse.			
3° Le specifiche e la procedura analitica per il controllo della qualità sono per lo meno equivalenti.			
4° Se del caso, il metodo e le condizioni di sterilizzazione rimangono identici.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
2° Se del caso, confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.			
3° Descrizione della sterilizzazione e del ciclo di sterilizzazione. Una convalida del ciclo di sterilizzazione deve essere presentata, se il ciclo di sterilizzazione non utilizza le condizioni di riferimento indicate nella Ph. Eur.			
4° Prova che la sterilizzazione è stata eseguita e convalidata secondo le GMP e/o le norme ISO pertinenti, conformemente alla «Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container».			

Q.II.e.8 Modifica di una componente del confezionamento secondario del prodotto finito (compresa la sostituzione o l'aggiunta), se menzionata nel fascicolo di omologazione Modulo 3	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1, 2, 3, 4	1	IA
Condizioni			
1° Il confezionamento secondario non svolge alcun ruolo funzionale per la stabilità del prodotto finito oppure, se lo fa, non offre meno protezione rispetto a quello omologato.			
2° La componente del confezionamento modificata deve essere adatta allo stoccaggio del prodotto finito alle condizioni omologate.			
3° La modifica non deve essere dovuta a lacune critiche della componente del confezionamento precedente.			
4° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o dello stoccaggio del prodotto finito.			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

Q.II.f) Stabilità

Q.II.f.1 Modifica della durata di conservazione o delle condizioni di stoccaggio del prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Riduzione della durata di conservazione del prodotto finito			
1° Così come confezionato per la vendita	1, 6	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
2° Dopo la prima apertura	1, 6	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
3° Dopo diluizione o ricostituzione	1, 6	1, 2, 3, 4	IA_{IN}

b) Estensione della durata di conservazione del prodotto finito			
1° Così come confezionato per la vendita (sulla base di dati in tempo reale), che corrispondono interamente al protocollo di stabilità approvato	3, 4, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
2° Dopo la prima apertura (sulla base di dati in tempo reale)		1, 2, 3	IB
3° Dopo diluizione o ricostituzione (sulla base di dati in tempo reale)		1, 2, 3	IB
4° Estensione della durata di conservazione del prodotto finito in base all'estrapolazione o alla modellazione della stabilità che non corrisponde alle linee guida di stabilità pertinenti			II
5° Estensione della durata di conservazione del prodotto finito in base all'estrapolazione dei dati di stabilità secondo le linee guida di stabilità pertinenti		1, 2, 3	IB
c) Modifica delle condizioni di stoccaggio per un prodotto finito biologico			II
d) Modifica delle condizioni di stoccaggio del prodotto finito o del prodotto diluito/ricostituito		1, 2, 3	IB
e) Modifica di un protocollo di stabilità approvato del prodotto finito	1, 2	1, 4	IA
Condizioni			
1° La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.			
2° La modifica non riguarda un ampliamento dei criteri di accettazione dei parametri analizzati, né una soppressione di parametri di stabilità o una riduzione della frequenza di una prova.			
3° Gli studi di stabilità sono stati eseguiti conformemente al protocollo di stabilità al momento approvato. Vengono inviati dati in tempo reale. Tutti i lotti soddisfano in ogni momento le specifiche prestabilite. Non sono stati osservati trend inaspettati.			
4° Il prodotto finito non è un prodotto finito biologico.			
5° Il prodotto è una compressa rivestita con film a rilascio rapido.			
6° Il prodotto non figura nella «Union list of critical medicine» o nell'«ordinanza sul centro di notifica per i medicamenti a uso umano d'importanza vitale (RS 531.215.32)» (se applicabile).			
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione. Le informazioni devono contenere i risultati degli opportuni studi di stabilità in tempo reale realizzati conformemente alle direttive applicabili in materia di stabilità su tre lotti su scala pilota (*) del prodotto finito nel materiale di confezionamento autorizzato e/o due lotti dopo la prima apertura o ricostituzione. A seconda dei casi occorrerà eventualmente includere i risultati di prove microbiologiche appropriate.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
3° Copia delle specifiche approvate sulla durata di conservazione del prodotto finito e, se del caso, delle specifiche concernenti il prodotto dopo la diluizione/ricostituzione o la prima apertura.			
4° Giustificazione delle modifiche proposte.			

(*) I lotti su scala pilota possono essere accettati con l'impegno di verificare la durata di conservazione sui lotti di produzione.

Q.II.g) Strumenti normativi aggiuntivi

Q.II.g.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Nuovo spazio di sviluppo per uno o più fasi di fabbricazione del prodotto finito, compreso il controllo in corso di fabbricazione e/o la procedura analitica		1, 2, 3	II
b) Nuovo spazio di sviluppo (method operable design range [MODR]) per una procedura analitica per un eccipiente, un prodotto intermedio e/o per il prodotto finito		1, 2, 3	IB
c) Modifiche o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il prodotto finito e/o per una procedura analitica per eccipienti, prodotti intermedi e/o per il prodotto finito		1, 2, 3	IB
Documentazione			
1° Lo spazio di sviluppo è stato realizzato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. Risultati di studi sullo sviluppo dei prodotti e dei procedimenti (compresi una valutazione dei rischi e, se del caso, studi a più variabili) da cui emerge che si è giunti a una comprensione sistematica di come gli attributi materiali e i parametri di procedimento influiscono sugli attributi qualitativi essenziali del prodotto finito.			
2° Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabella e/o di equazione matematica, comprese le variabili (attributi dei materiali e parametri di procedimento, a seconda dei casi) e relativi settori e limiti richiesti.			
3° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			

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

Q.II.g.3 Soppressione di un protocollo approvato di gestione delle modifiche per il prodotto finito (PACMP)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1, 2	IA
Condizioni			
1° La soppressione del protocollo approvato di gestione delle modifiche per il prodotto finito non è la conseguenza di eventi imprevisti né di risultati non conformi alle specifiche durante l'applicazione delle modifiche descritte nel protocollo e non ha alcun effetto sulle informazioni già approvate nella documentazione.			
Documentazione			

1° Giustificazione della soppressione richiesta.
2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.II.g.4 Modifiche di un protocollo approvato di gestione delle modifiche (PACMP)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifiche maggiori a un protocollo approvato di gestione delle modifiche			II
b) Modifiche minori a un protocollo approvato di gestione delle modifiche, che non modificano la strategia definita nel protocollo		1	IB
Documentazione			
1° Una dichiarazione attestante che le modifiche non alterano la strategia complessiva stabilita nel protocollo e non vanno oltre il protocollo al momento approvato.			

Q.II.g.5 Attuazione delle modifiche previste in un protocollo approvato di gestione delle modifiche (PACMP)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Attuazione delle modifiche previste di un PACMP tramite modifica di tipo IA	1	1, 2, 3, 4	IA
b) Attuazione delle modifiche previste di un PACMP tramite modifica di tipo IA _{IN}	2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
c) Attuazione delle modifiche previste di un PACMP tramite modifica di tipo IB		1, 2, 3, 4	IB
Condizioni			
1° La modifica richiesta è stata effettuata in modo perfettamente conforme al protocollo approvato di gestione delle modifiche e deve essere notificata entro 12 mesi dopo la sua attuazione.			
2° La modifica richiesta è stata eseguita in piena conformità con il protocollo approvato di Change Management e deve essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.			
Documentazione			
1° Riferimento al protocollo approvato di gestione delle modifiche.			
2° Dichiaraazione attestante che la modifica è conforme al protocollo approvato di gestione delle modifiche e che i risultati dello studio rispondono ai criteri di accettazione indicati nel protocollo (*).			
3° Risultati degli studi realizzati e tutti gli altri documenti giustificativi in conformità con il protocollo approvato di gestione delle modifiche.			
4° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.			
(*) Nota: se i criteri di accettazione e/o altre condizioni nel protocollo non sono soddisfatti, la modifica non può essere effettuata come modifica di questa categoria e dovrebbe invece essere presentata come modifica della categoria appropriata senza PACMP.			

Q.II.g.6 Introduzione di un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) per il prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		1, 2, 3	II
Documentazione			
1. Il contenuto del documento di gestione del ciclo di vita del prodotto è stato realizzato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. I risultati di studi sullo sviluppo di prodotti, procedimenti e procedure analitiche (compresi la valutazione dei rischi			

ed eventualmente gli studi a più variabili) da cui risulta che si è giunti a una comprensione sistematica degli attributi dei materiali e dei parametri di procedimento rispetto agli attributi qualitativi essenziali del prodotto finito.
2. Il documento di gestione del ciclo di vita del prodotto contiene una descrizione tabellare degli attributi dei materiali, delle caratteristiche qualitative e dei parametri di procedimento (o parametri per procedure analitiche), dei relativi limiti e settori richiesti, nonché dei futuri tipi di modifica.
3. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.II.g.7 Modifiche per il prodotto finito in conformità con un documento approvato di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica maggiore del prodotto finito in conformità con un PLCM approvato		1, 2, 3	II
b) Modifica minore del prodotto finito in conformità con un PLCM approvato	1	1, 2, 3	IA
c) Modifica minore del prodotto finito in conformità con un PLCM approvato	2	1, 2, 3	IA_{IN}
d) Modifica minore del prodotto finito in conformità con un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come una modifica di tipo IA, che deve essere notificata entro 12 mesi dall'attuazione.
2. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come una modifica di tipo IA_{IN}, che deve essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.

Documentazione

1. Una sintesi e giustificazione della modifica o delle modifiche richieste, in cui la situazione finora approvata e quella richiesta sono descritte chiaramente, nonché documenti giustificativi.
2. Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con le sezioni rilevanti modificate.
3. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.II.g.8 Modifiche di un documento approvato di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) per il prodotto finito	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica maggiore di un PLCM approvato			II
b) Modifica minore di un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Documentazione

1. Una sintesi e giustificazione della modifica o delle modifiche proposte, in cui la situazione finora approvata e quella richiesta sono descritte chiaramente, nonché documenti giustificativi.
2. Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con le sezioni rilevanti modificate.
3. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.

Q.II.h) Sicurezza degli agenti avventizi

B.II.h.1 Aggiornamento delle informazioni sulla «valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi» (capitolo 3.2.A.2)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
---	---------------------------------	-------------------------------------	-------------

a) Studi relativi alle fasi di fabbricazione, esaminate per la prima volta in riferimento agli agenti avventizi			II
b) Sostituzione di studi obsoleti, già riportati nel fascicolo di omologazione, sulle fasi di fabbricazione in relazione agli agenti avventizi:			
1° con alterazione della valutazione dei rischi che comporta un rischio maggiore			II
2° con alterazione della valutazione dei rischi che comporta un rischio uguale o inferiore		1, 2, 3	IB
3° senza alterazione della valutazione dei rischi		1, 3, 4	IB
Documentazione			
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, l'introduzione di nuovi studi volti ad analizzare la possibilità di disattivare/ridurre la presenza di agenti avventizi mediante le fasi di fabbricazione.			
2° Giustificazione secondo la quale gli studi modificano la valutazione dei rischi, il che comporta un rischio equivalente o minore.			
3° Se del caso, testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
4° Giustificazione secondo la quale gli studi non modificano la valutazione dei rischi.			

1.2.3 Q.III. CEP/EST/Monografie

Q.III.1 Presentazione di un certificato di conformità alla Farmacopea europea nuovo o aggiornato o soppressione di un certificato di conformità alla Farmacopea europea: - per un principio attivo, - per una materia prima, un reattivo, un prodotto intermedio utilizzati nella fabbricazione di un principio attivo, - per un eccipiente	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Certificato di conformità alla monografia corrispondente della Farmacopea europea (*)			
1° Nuovo certificato di conformità (CEP) (compresa la sostituzione o l'aggiunta)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2° Aggiornamento di un certificato di conformità omologato (CEP)	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4	IA
3° Soppressione di certificati di conformità (CEP)	8	2	IA
4° Nuovo certificato di conformità (CEP) per un principio attivo non sterile, che debba essere utilizzato per un prodotto finito sterile, in cui l'acqua è usata nelle ultime fasi della sintesi e il materiale non è dichiarato privo di endotossina		1, 2, 3, 4, 5	IB
5° Certificato di conformità (CEP) nuovo o aggiornato per un principio attivo vegetale		1, 2, 4, 6	IB
b) Certificato di conformità alla Farmacopea europea relativamente al rischio EST per un principio attivo, una materia prima, un reattivo, un prodotto intermedio o un eccipiente			
1° Nuovo certificato EST per un principio attivo, (compresa la sostituzione o l'aggiunta)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2° Nuovo certificato EST per una materia prima, un reattivo, un prodotto intermedio o un eccipiente, (compresa la sostituzione o l'aggiunta)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
3° Aggiornamento di un certificato EST omologato	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4° Soppressione di certificati EST	8	7	IA
5° Certificato EST nuovo/aggiornato per l'utilizzo di materiali di origine umana o animale, per il quale è richiesta una valutazione dei rischi relativa alla contaminazione potenziale da parte di «agenti avventizi»			II
Condizioni			
1° Gli effetti della nuova origine del principio attivo o le modifiche al principio attivo sul prodotto finito sono stati valutati dal titolare dell'omologazione/dal fabbricante del prodotto finito e non vi sono modifiche agli attributi di qualità critici o alla composizione del prodotto finito (p. es. API Mix). Le specifiche sul rilascio e sul periodo di stoccaggio del prodotto finito rimangono invariate.			

- 2° La specifica del principio attivo del titolare dell'omologazione/del fabbricante del prodotto finito per le impurità rimane immutata. Vale per le impurità organiche, i residui di solventi, le impurità mutagene (comprese le nitrosammime) e le impurità elementari. Sono escluse le restrizioni dei criteri di accettazione per le impurità, le modifiche delle specifiche per le impurità secondo la Ph. Eur. e/o i residui di solventi secondo ICH Q3C.
- 3° La specifica del principio attivo del titolare dell'omologazione/del fabbricante del prodotto finito per altri requisiti specifici che possono influire sulla qualità del prodotto finito, come la forma polimorfica, la forma idrata, la ripartizione per dimensioni delle particelle, rimane immutata.
- 4° Il processo di fabbricazione del principio attivo/della materia prima/del reattivo/dell'eccipiente non prevede l'utilizzo di sostanze di origine umana o animale, che richiedono una valutazione della sicurezza virale o, se del caso, l'aggiornamento del certificato CEP/EST è dovuto solo a modifiche amministrative.
- 5° Solo per il principio attivo la prova è effettuata immediatamente prima dell'utilizzo, se il certificato di conformità alla Ph. Eur. non prevede un periodo di ripetizione della prova (retest) o se i dati che giustificano un periodo di ripetizione della prova non figurano già nel fascicolo di omologazione.
- 6° Il principio attivo/la materia prima/il reattivo/la sostanza intermedia/l'eccipiente non è sterile.
- 7° Se la gelatina prodotta a partire da ossa deve essere utilizzata in un prodotto finito per uso parenterale, essa dovrebbe essere prodotta solo nel rispetto delle pertinenti prescrizioni nazionali.
- 8° Almeno un fabbricante per la stessa sostanza rimane nel fascicolo di omologazione.
- 9° Nel caso in cui il principio attivo sia una sostanza non sterile ma che deve essere utilizzata in un prodotto finito sterile, in base al certificato di conformità alla Farmacopea europea (CEP) non si deve usare acqua durante le ultime fasi della sintesi oppure, in caso contrario, il principio attivo deve soddisfare la «Guideline on the quality of water for pharmaceutical use» in riferimento alle endotossine batteriche e alla qualità microbiologica.

Documentazione

- 1° Copia dell'attuale certificato di conformità (aggiornato) alla Ph. Eur. (CEP) e : «Letter of Access» (se disponibile)
- 2° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione (presentati in formato CTD), incluso, se del caso, il formulario aggiornato *Informazioni sul fabbricante*.
Questo dovrebbe comprendere quanto segue:
 – lista consolidata aggiornata dei fabbricanti di principi attivi (Capitolo 3.2.S.2.1) fornita dal titolare dell'omologazione/dal fabbricante del prodotto finito;
 – aggiornamento della specifica del principio attivo e consolidamento in un unico documento del titolare dell'omologazione/del fabbricante del prodotto finito, comprese le procedure analitiche aggiornate e la convalida della procedura analitica (se il fabbricante del prodotto finito utilizza procedure analitiche che differiscono dalla monografia della Farmacopea europea o dalle procedure utilizzate dal titolare del CEP), nonché i risultati dei lotti derivanti dalle prove condotte dal titolare dell'omologazione/dal fabbricante del prodotto finito (capitoli 3.2.S.4.1-3.2.S.4.4).
- 3° Se del caso, prove per tutte le sostanze che rientrano nel campo di applicazione della «Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario» (comprese quelle utilizzate nella fabbricazione del principio attivo o dell'eccipiente). Le seguenti informazioni devono essere indicate per ciascuna sostanza: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui la sostanza è derivata, paese di origine degli animali di partenza e utilizzo della sostanza. È inoltre richiesto il formulario aggiornato *Sostanze di origine animale e umana*.
- 4° In caso di un nuovo fabbricante del principio attivo: *Dichiarazione del responsabile tecnico per fabbricante stranieri* compilato e firmato nonché prove della verifica della conformità dei siti ai requisiti GMP.

5° Prove opportune che attestino la conformità dell'acqua utilizzata nelle fasi finali della sintesi del principio attivo o del principio attivo stesso ai corrispondenti requisiti della «Guideline on the quality of water for pharmaceutical use» in riferimento alle endotossine batteriche e alla qualità microbiologica.
6° Per i principi attivi vegetali: un confronto dettagliato delle specifiche e degli attributi di qualità critici (p. es. negli estratti: riferimento alla materia prima vegetale (compresa la denominazione scientifica binomiale e la parte della pianta), la caratteristica fisica, l'agente di estrazione (tipo e concentrazione), il rapporto estratto/droga (E/D) e il procedimento di fabbricazione (compreso un confronto di tutti i passaggi di fabbricazione in formato tabellare).
7° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
(*) Nota: per i principi attivi con un certificato di conformità (CEP) è richiesta una modifica separata nella categoria Q.I. nei seguenti scenari: <ul style="list-style-type: none"> - omologazione o modifica di siti (p. es. siti di micronizzazione o siti di controllo/prova), quando questi siti non sono inclusi nel CEP (Q.I.a); - omologazione o modifica di procedure analitiche interne utilizzate dal fabbricante del prodotto finito, quando queste procedure analitiche non sono incluse nel CEP (Q.I.b); - omologazione o modifica di un periodo di ripetizione della prova, quando il periodo di retest non è incluso nel CEP (Q.I.d).

Q.III.2 Modifica al fine di conformarsi alla Farmacopea europea o alla Farmacopea svizzera per principi attivi, reattivi, prodotti intermedi, eccipienti, materiali di confezionamento primario e materie prime per un principio attivo (*)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Modifica delle specifiche di una sostanza finora non conforme alla Farmacopea europea, al fine di ottenere la piena conformità con la Farmacopea europea o la Farmacopea svizzera			
1° Principio attivo	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2° Eccipiente/materia prima di un principio attivo/reattivo/prodotto intermedio/materiale di confezionamento primario	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Modifica al fine di conformarsi a un aggiornamento della monografia applicabile della Farmacopea europea o della Farmacopea svizzera	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Modifica delle specifiche nel passaggio da una farmacopea nazionale alla Farmacopea europea	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
d) La modifica si riferisce a un principio attivo vegetale o a una materia prima vegetale		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condizioni			
1° La modifica è effettuata esclusivamente per conformarsi alla farmacopea. Dopo la modifica, tutte le procedure analitiche previste nella specifica (eccetto eventuali procedure supplementari) devono corrispondere alla norma descritta nella farmacopea.			
2° Le specifiche complementari alla farmacopea rimangono immutate per le proprietà specifiche del prodotto (p. es. ripartizione per dimensioni delle particelle, forma polimorfica o biodosaggi, aggregati).			
3° Nessun cambiamento significativo del profilo di impurità qualitativo e quantitativo, eccetto un'eventuale restrizione delle specifiche.			

4° La conformità alla farmacopea della procedura analitica nuova o modificata è stata confermata in condizioni d'uso reali.
Documentazione
1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
2° Confronto tra le specifiche finora approvate e quelle richieste.
3° Dati di analisi (sotto forma di tabella comparativa) di due lotti di produzione della sostanza considerata per tutte le procedure analitiche della nuova specifica e inoltre, ove opportuno, dati comparativi sui profili di dissoluzione di almeno un lotto pilota del prodotto finito. Per i prodotti finiti vegetali sono sufficienti dati comparativi sulla disaggregazione.
4° Dati volti a dimostrare l'idoneità della monografia per il controllo della sostanza, p. es. un confronto tra le impurità potenziali e quelle elencate nella monografia.
5° Per principi attivi vegetali/materie prime vegetali: un confronto dettagliato delle loro caratteristiche (p. es. per gli estratti: riferimento alla materia prima vegetale (compresa la denominazione scientifica binomiale e la parte della pianta), la caratteristica fisica, l'agente di estrazione (tipo e concentrazione), il rapporto estratto/droga (E/D) e il procedimento di fabbricazione.
(*) Nota: non è necessario notificare a Swissmedic l'aggiornamento di una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea svizzera qualora il fascicolo di omologazione di un prodotto finito omologato contenga un rimando alla «versione attuale».

1.2.4 Q.IV. Prodotti combinati (componenti costituite da un dispositivo medico)

Q.IV.1 Modifiche di una componente costituita da un dispositivo medico che è confezionata insieme al medicamento («co-packaged») o di un dispositivo medico a cui fa riferimento l'informazione professionale o l'informazione destinata ai pazienti («referenced»)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aggiunta o sostituzione di una componente costituita da un dispositivo medico co-packaged o di un dispositivo medico referenced	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Aggiunta, sostituzione o altre modifiche di una componente costituita da un dispositivo medico co-packaged o di un dispositivo medico referenced, che potrebbero avere un impatto significativo sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicamento			II
c) Soppressione di una componente costituita da un dispositivo medico co-packaged o di un dispositivo medico referenced	3, 4, 5	1, 4	IA _{IN}
d) Modifica minore di una componente costituita da un dispositivo medico co-packaged o di un dispositivo medico referenced, che non ha alcun impatto sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicamento o sull'efficienza funzionale della componente costituita da un dispositivo medico/del dispositivo medico.	3, 5	1	IA

Condizioni

- 1° La modifica non ha alcun impatto significativo sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicamento o sull'efficienza funzionale della componente costituita da un dispositivo medico o del dispositivo medico
- 2° Gli studi di compatibilità sono conclusi e la componente costituita da un dispositivo medico o il dispositivo medico è compatibile con il medicamento.
- 3° La variazione non deve dar luogo a modifiche sostanziali dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.
- 4° Il medicamento può continuare a essere somministrato in modo sicuro e preciso.
- 5° Il piano di gestione dei rischi per il medicamento rimane immutato.

Documentazione

- 1° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresi descrizione, schema e indicazione della composizione del materiale della componente costituita da un dispositivo medico o del dispositivo medico, studi di compatibilità e di efficienza funzionale, a seconda dei casi.
- 2° Per l'aggiunta o la sostituzione di una componente costituita da un dispositivo medico co-packaged, è necessario dimostrare che siano stati rispettati gli standard pertinenti, per esempio tramite la dichiarazione di conformità UE o, ove applicabile, il certificato UE o altri documenti idonei come informazioni riassuntive che confermino il rispetto dei requisiti generali di sicurezza e prestazione (GSPR) pertinenti.

3° Dati per dimostrare la prestazione, la sicurezza e la compatibilità della componente costituita da un dispositivo medico o del dispositivo medico, a seconda dei casi.
4° Giustificazione della soppressione della componente costituita da un dispositivo medico o del dispositivo medico.

Q.IV.2 Modifiche di una componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato indivisibile (integrale)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aggiunta o sostituzione di una componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato indivisibile (integrale) o una modifica maggiore del materiale e/o del design e/o delle caratteristiche prestazionali della componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato indivisibile (integrale), che potrebbe avere un impatto significativo sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicamento			II
b) Aggiunta o sostituzione di una componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato inseparabile (integrale), che non ha un impatto significativo sulla prestazione, sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia di un medicamento		1, 2	IB
c) Soppressione di una componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato indivisibile (integrale), che non comporta la soppressione completa di un dosaggio o di una forma farmaceutica	1, 2	1	IA _{IN}
d) Modifica del materiale di una componente costituita da un dispositivo medico che non entra in contatto con il medicamento	3, 4	1, 2	IA
e) Modifica del materiale di una componente costituita da un dispositivo medico che entra in contatto con il medicamento, ma non ha un impatto significativo sulla prestazione, sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicamento o non contiene materiali di origine umana o animale per i quali è richiesta una valutazione dei dati sulla sicurezza virale o del rischio di EST		1, 2, 3, 4	IB
f) Aggiunta o sostituzione di un fornitore/fabbricante di una componente costituita da un dispositivo medico esistente	5, 6	1, 2	IA
g) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della sterilizzazione della componente costituita da un dispositivo medico e/o modifica del processo di		1, 2, 5, 6	IB

sterilizzazione della componente costituita da un dispositivo medico, se fornita sterile			
h) Altra modifica minore di una componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato indivisibile (integrale)	3, 4	1, 2	IA
Condizioni			
1. Il medicamento può continuare a essere somministrato in modo sicuro e preciso.			
2. La presentazione o le presentazioni restanti del prodotto devono essere adeguate alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nell'informazione professionale.			
3. La modifica non ha alcun impatto sulla prestazione, sulla somministrazione, sulla sicurezza o sulla qualità del prodotto finito. La funzionalità deve rimanere la stessa.			
4. Non vi sono modifiche sostanziali dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
5. Non vi sono modifiche alla componente costituita da un dispositivo medico.			
6. Il fornitore/fabbricante non effettua la sterilizzazione.			
Documentazione			
1. Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, nonché eventualmente i testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
2. Giustificazione dell'assenza di un parere di un organismo notificato/di un certificato UE/di una dichiarazione UE di conformità sulla base della valutazione dei rischi effettuata, che ha concluso che la modifica proposta non ha effetti significativi sul medicamento.			
3. Risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, nonché una conferma che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente a Swissmedic (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
4. Ove opportuno, occorre dimostrare che non esiste interazione tra il medicamento e la componente costituita da un dispositivo medico (p. es. non vi è migrazione di componenti del materiale richiesto nel contenuto e non vi sono perdite dei componenti del prodotto nella componente costituita da un dispositivo medico), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti applicabili della farmacopea o le disposizioni dell'ordinanza sugli oggetti d'uso (RS 817.023.21). Ove opportuno, devono essere presentati dati comparativi sulla permeabilità p. es. all'O ₂ , alla CO ₂ e all'umidità.			
5. Prova che la sterilizzazione è stata eseguita e convalidata secondo le GMP e/o le norme ISO pertinenti, conformemente alla «Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container».			
6. Descrizione della sterilizzazione e del ciclo di sterilizzazione. Una convalida del ciclo di sterilizzazione deve essere presentata, se il ciclo di sterilizzazione non utilizza le condizioni di riferimento indicate nella Ph. Eur.			

Q.IV.3 Modifiche delle dimensioni, degli attributi di specifica e/o dei criteri di accettazione delle specifiche o della procedura analitica di una componente costituita da un dispositivo medico di un prodotto combinato indivisibile (integrale)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo

a) Modifica minore delle dimensioni di una componente costituita da un dispositivo medico	1, 2, 3	1	IA
b) Modifica della specifica di una componente costituita da un dispositivo medico che non fa parte delle specifiche del prodotto finito			
1. Modifica dei criteri di accettazione delle specifiche, comprese le modifiche che descrivono più precisamente l'aspetto	1, 2, 4, 5	1	IA
2. Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente	1, 2, 8	1, 2, 3	IA
3. Sostituzione di un nuovo attributo di specifica con la procedura analitica corrispondente		1, 2, 3	IB
4. Modifica al di fuori di un criterio di accettazione delle specifiche o soppressione di un attributo di specifica, che ha un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza, sulla prestazione o sull'efficienza funzionale della componente costituita da un dispositivo medico			II
c) Modifica di una procedura analitica della componente costituita da un dispositivo medico			
1. Aggiunta, sostituzione o altra modifica di una procedura analitica approvata	1, 6	1, 2, 4	IA
2. Soppressione di una procedura analitica, quando una procedura analitica alternativa è già approvata	1, 7	1	IA

Condizioni

- La modifica non ha alcun impatto sulla somministrazione, sull'utilizzo, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.
- Nessuna modifica nella composizione qualitativa o quantitativa della componente costituita da un dispositivo medico.
- Nessuna modifica dello spazio libero (headspace) o del rapporto superficie/volume o modifiche minori che non compromettano la stabilità del prodotto finale.
- La modifica dovrebbe rientrare nell'ambito dei criteri di accettazione al momento approvati.
- La procedura analitica rimane la stessa o subisce solo modifiche marginali.
- Sono stati realizzati opportuni studi di convalida, conformemente alle direttive applicabili e questi studi mostrano che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella finora approvata.
- Per l'attributo di specifica è già approvata una procedura analitica alternativa.
- La modifica non è dovuta a un problema di sicurezza o a un vizio di qualità.

Documentazione

- Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione.
- Dettagli sulla nuova procedura analitica e, se del caso, con valide.
- Giustificazione dell'attributo di specifica e dei suoi criteri di accettazione.

4. Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerge che la procedura analitica finora approvata e quella richiesta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.

Nota: la classificazione Q.IV.3 vale solo per le specifiche e la procedura analitica per la componente costituita da un dispositivo medico (3.2.P.7). Le procedure analitiche e le specifiche, che fanno parte della specifica del prodotto finale e della strategia di controllo (3.2.P.5), devono essere classificate nella categoria Q.II corrispondente.

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

Informazioni generali: in caso di modifica dell'indicazione terapeutica, della posologia o della massima dose giornaliera, occorre effettuare una revisione della documentazione della qualità. Qualsiasi modifica risultante della documentazione della qualità (p. es. la necessità di modificare i limiti per le impurità) richiede la presentazione di una corrispondente modifica della qualità ai sensi del capitolo Modifica della qualità.

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

C.2 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione di un medicamento con principio attivo noto con/senza innovazione, biosimilare o preparato in importazione parallela, in seguito a una valutazione della stessa modifica apportata al medicamento/preparato di riferimento	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare dell'omologazione non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
	1, 2	1, 2, 3	IB
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'omologazione deve suffragare con nuove informazioni complementari (p. es. sulla comparabilità)			II

Condizioni			
1° Le rubriche interessate dell'informazione sul medicamento sono formulate in modo identico al testo del medicamento di riferimento.			
2° Se del caso, stralciare i passaggi relativi al medicamento di riferimento/preparato di riferimento oggetto di protezione dei documenti (in modalità di revisione).			
3° Senza attuazione di un'indicazione per biosimilari.			
Documentazione			
1° Non applicabile in Svizzera.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
3° Per i biosimilari che nell'attuazione integrano un'indicazione del preparato di riferimento: giustificazione che attesta che gli studi di comparabilità estesi, condotti per il biosimilare, sono applicabili/trasferibili alla nuova indicazione richiesta.			

C.3 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione al fine di attuare le conclusioni di un procedimento di Swissmedic concernente rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o gli studi di sicurezza post-omologazione (PASS)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Attuazione della formulazione concordata con Swissmedic	1	1, 2	IA _{IN}
b) Non applicabile alla Svizzera			
c) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'omologazione deve suffragare con nuove informazioni complementari		2	II

Condizioni			
1° La variazione rende effettiva la formulazione richiesta da Swissmedic e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.			
Documentazione			
1° Alla domanda di modifica deve essere allegato un riferimento al relativo provvedimento.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

C.4 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza²	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
			II

C.5 Modifica della categoria di dispensazione	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Per un medicamento con principio attivo noto senza innovazione o un biosimilare in seguito a una modifica approvata della categoria di dispensazione del medicamento di riferimento		2	IB
b) Per tutti gli altri medicamenti		1, 2	II

² In caso di modifiche dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in seguito a nuovi dati sulle posologie raccomandate si applica la sezione C.101.

Documentazione			
1° Documentazione scientifica.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			
C.6 Modifica della o delle indicazioni terapeutiche	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
a) Aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata		1, 2, 3, 4	II
b) Soppressione di un'indicazione terapeutica		4	IB
Documentazione			
1° Qualità: ove opportuno, la sezione 3.2.P è integrata insieme a un indice di variazione e a una tabella comparativa.			
2° Preclinica: <ul style="list-style-type: none"> - sezione 2.4 completata con informazioni essenziali in materia di sicurezza; - analisi del rapporto rischi/benefici in riferimento alla nuova indicazione. Di norma, in caso di identificazione di nuovi rischi e prolungamento della durata del trattamento devono essere presentati nuovi studi sperimentali, che devono essere inseriti nel modulo 4 e opportunamente sintetizzati nella sezione 2.6. In caso di inclusione di nuove popolazioni, è necessario tenere conto di specifici studi non clinici e di opportuni studi di determinazione dei dosaggi. - Occorre presentare una Environmental Risk Assessment (ERA) poiché si prevede un aumento dell'inquinamento ambientale con un'estensione dell'indicazione. La mancata presentazione dell'ERA deve essere giustificata. 			
3° Clinica: studi sull'efficacia e sulla sicurezza per la nuova o le nuove indicazioni. <ul style="list-style-type: none"> - Studi sulla farmacocinetica (PK) (sezioni 5.3.1 e 5.3.3), se del caso, p. es.: <ul style="list-style-type: none"> - analisi della PK in particolari popolazioni, che non sono state studiate per l'indicazione primaria (sezione 5.3.3.3); - analisi della PK in pazienti interessati dalle nuove indicazioni richieste (sezione 5.3.3.2) (p. es. se l'apparato per il quale è destinato il preparato nella nuova indicazione è diverso dagli apparati oggetto del trattamento primario); - altri studi di interazione sulla cinetica di popolazione (sezione 5.3.3.5). - Studi sulla farmacodinamica (PD) (sezione 5.3.4): <ul style="list-style-type: none"> - analisi del meccanismo di azione nella nuova o nelle nuove indicazioni richieste; - se del caso, analisi sulla PK/PD per la determinazione della concentrazione efficace. - Studi sull'efficacia e sulla sicurezza (sezione 5.3.5): <ul style="list-style-type: none"> - studi sulla posologia o un'opportuna giustificazione che spiega perché l'attuale dosaggio è idoneo anche per la nuova o le nuove indicazioni; - studi sull'efficacia e sulla sicurezza nella nuova o nelle nuove indicazioni richieste, inclusi studi specifici in funzione dell'indicazione in questione, p. es. studi a lungo termine; - se del caso, analisi congiunta dei dati della fase III (e della fase II). - Se la nuova indicazione è correlata a una nuova posologia e/o a un nuovo dosaggio, cfr. anche i requisiti per la documentazione relativa al punto C.1.101 (<i>Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in considerazione di nuovi dati sulla posologia</i>) e/o all'estensione dell'omologazione 2.c) <i>Modifica o aggiunta di un dosaggio</i>. 			
4° Documenti aggiornati del fascicolo di omologazione, compresi i testi aggiornati dell'informazione sul medicamento.			

C.7 Soppressione	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo

a) Di una forma farmaceutica		1, 2	IB
b) Di un dosaggio		1, 2	IB
Documentazione			
1° Dichiarazione da cui risulta che le presentazioni restanti del prodotto sono adeguate alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nell'informazione professionale. ³			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

C.8 e C.9: Non applicabile alla Svizzera

C. 10 Inclusione o soppressione del triangolo nero o delle note esplicative per i medicamenti che figurano nell'elenco dei medicamenti soggetti a monitoraggio addizionale	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1	1, 2	IA_{IN}⁴
Condizioni			
1° Il medicamento è incluso o rimosso dall'elenco dei medicamenti soggetti a monitoraggio addizionale.			
Documentazione			
1° Alla domanda di modifica deve essere allegato un riferimento all'elenco dei medicamenti soggetti a monitoraggio addizionale.			
2° Testi aggiornati dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione.			

C.11: Non applicabile alla Svizzera

C.12 Altre variazioni concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza, compresi gli studi di bioequivalenza, che comportano la presentazione di studi a Swissmedic	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
			II

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

C.101 Modifica dei testi dell'informazione sul medicamento e/o riportati sulla confezione in considerazione di nuovi dati sulla posologia raccomandata	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
		1, 2, 3	II
Documentazione			

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

⁴ Questa variazione riguarda il caso in cui l'inclusione o la soppressione del triangolo nero e delle note esplicative non viene effettuata nell'ambito di un'altra procedura (p. es. un rinnovo o una variazione che alterino l'informazione sul medicamento).

1° Qualità: ove opportuno, la sezione 3.2.P è integrata insieme a un indice di variazione e a una tabella comparativa.
2° Preclinica: <ul style="list-style-type: none"> - sezione 2.4 completata con informazioni essenziali in materia di sicurezza; - analisi del rapporto rischi/benefici in riferimento alla nuova posologia con particolare riguardo ai margini di sicurezza.
3° Clinica: <ul style="list-style-type: none"> - i requisiti dipendono dal tipo di modifica. Di norma devono essere presentati opportuni studi sull'efficacia e sulla sicurezza (sezione 5.3.5), inclusi studi specifici in funzione dell'indicazione in questione, p. es. studi a lungo termine. L'accento deve essere posto sulla sicurezza per i dosaggi più elevati e sull'efficacia per i dosaggi più bassi. Se del caso, devono essere presentati dati supplementari sulla sicurezza farmacologica, in particolare per dosaggi più elevati della posologia finora approvata; - qualora la modifica riguardi esclusivamente l'intervallo di somministrazione, può essere sufficiente un bridging PK o PD.

C.102 Estensione della protezione dei documenti per un'estensione dell'indicazione	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1, 2, 3	1	II
Condizioni			
1° Si tratta di una nuova indicazione con una durata di protezione dei documenti di tre anni.			
2° Con la nuova indicazione sussiste un significativo beneficio clinico rispetto alle terapie esistenti al momento della presentazione della domanda di estensione della protezione dei dati.			
3° La nuova indicazione è basata su sperimentazioni cliniche estese.			
Documentazione			
1° Prova opportuna che attesti un miglioramento terapeutico significativo: sulla base dei dati delle sperimentazioni cliniche estese può essere dimostrato che in un ambito di applicazione il rapporto rischi/benefici migliora in modo considerevole rispetto alle possibilità terapeutiche disponibili.			

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

C.104 Protezione della documentazione per medicamenti importanti per il trattamento di malattie rare (ODS)	Condizioni da soddisfare	Documentazione da presentare	Tipo
	1, 2		IB
Condizioni			
1° Swissmedic ha conferito al medicamento lo status di ODS.			

2° Non è stata ancora accordata una protezione dei documenti per nessun altro medicamento omologato da Swissmedic con lo stesso principio attivo e il medesimo.

1.4 X. Modifiche concernenti il PMF

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

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

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

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

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

1.6 Z. Estensioni dell'omologazione

1.	Modifica del principio attivo
	<p>a) Sostituzione di un principio attivo chimico con un complesso o derivato diverso a base di sali/esteri (con la stessa azione terapeutica), se le caratteristiche di efficacia/sicurezza non sono significativamente diverse.</p>
	<p>b) Sostituzione con un isomero diverso o una diversa miscela di isomeri o sostituzione di una miscela con un isomero isolato (p. es. di un racemato con un unico enantiomero), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.</p>
	<p>c) Sostituzione di un principio attivo biologico con un principio attivo avente una struttura molecolare leggermente differente, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse, con le seguenti eccezioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza umana; - sostituzione o aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una regione codificante oppure di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o regioni codificanti per un vaccino contro il SARS-CoV-2 umano. - sostituzione o aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una regione codificante oppure di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o regioni codificanti per un vaccino umano che non è un vaccino contro l'influenza umana o il SARS-CoV-2 e che ha il potenziale per far fronte a un'emergenza sanitaria.
	<p>d) Modifica del vettore utilizzato per produrre l'antigene o il materiale di origine, ivi compresa una nuova banca di cellule madri di fonte differente, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.</p>
	<p>e) Nuovo meccanismo legante o di accoppiamento per i radiofarmaci, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.</p>
	<p>f) Modifica sostanziale del solvente di estrazione o del rapporto tra sostanza a base di erbe e preparato a base di erbe, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.</p>
2.	Modifica relativa al dosaggio, alla forma farmaceutica e alla via di somministrazione:
	<p>a) Modifica della biodisponibilità.</p>
	<p>b) Modifica della farmacocinetica, p. es. cambiamento della velocità di rilascio.</p>
	<p>c) Modifica o aggiunta di un dosaggio.</p>
	<p>d) Modifica o aggiunta di una forma farmaceutica.</p>
	<p>e) Modifica o aggiunta di un modo di somministrazione.⁵</p>
3.	Altra estensione dell'omologazione: p. es. passaggio di classe da principio attivo a eccipiente o cancellazione del principio attivo

⁵ Per la somministrazione parenterale è necessario distinguere tra intraarteriosa, intravenosa, intramuscolare, sottocutanea e altri modi di somministrazione.