

ISTANZA DI NOTIFICA DELLE MODIFICHE ESSENZIALI DELL'OFFICINA DI PRODUZIONE E/O IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE NON STERILI E/O NON DI ORIGINE BIOLOGICA (art. 52-bis, comma 7, del D.Lgs. 219/2006)

(MARCA DA BOLLO)

All'Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni
GMP Materie Prime
Via del Tritone, 181
00187 ROMA

Oggetto: ISTANZA DI NOTIFICA DELLE MODIFICHE ESSENZIALI ALLE OFFICINE DI PRODUZIONE E/O IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE NON STERILI E/O NON DI ORIGINE BIOLOGICA (art. 52-bis, comma 7, del D. Lgs. 219/2006)

*[Specificare se si ricade nel **[CASO A]** o nel **[CASO B]**]*

NOME OFFICINA:

INDIRIZZO OFFICINA:

INDIRIZZO SEDE LEGALE:

CODICE FISCALE:

SOSTANZA ATTIVA: *[Specificare il nome INN di ciascuna sostanza attiva in lingua italiana e in lingua inglese o in mancanza il nome chimico IUPAC]*

CLASSE della SOSTANZA ATTIVA:

(D.M. del 27/05/1999 pubblicato sulla G.U n° 299 del 29/09/1999)

TIPOLOGIA DI PRODUZIONE: *[Intera produzione/produzione parziale]*

[NB: In caso di produzioni parziali specificare esclusivamente le attività effettuate dall'Officina]

Il/La sottoscritto/a _____, nato/a a _____, Pr. _____, il _____, ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445,

DICHIARA

- di essere Legale Rappresentate / delegato¹ della Società _____² con sede legale sita in _____³, Pr. _____, CAP _____, via _____, n. _____, Codice Fiscale n. _____;
- di essere consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci e che qualora dal controllo emerga la non veridicità del contenuto della dichiarazione, il dichiarante decade dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato sulla base della dichiarazione non veritiera;

NOTIFICA

ai sensi dell'art. 52-*bis*, comma 7, del Decreto Legislativo 219/2006

[CASO A]

Di aver effettuato la seguente modifica essenziale⁴: _____ inerente la produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica già registrate con Determinazione AIFA N. _____⁵.

[CASO B]

Di aver effettuato la seguente modifica essenziale⁶: _____ inerente la produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica non ancora registrate e per le quali dichiara di aver completato le attività di convalida di processo e ne chiede la registrazione alla produzione:

N.B. Da compilare solo nel “CASO B” in cui la modifica “essenziale” oggetto dell’istanza comporta anche la produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica per le quali la ditta non è registrata alla produzione ma per le quali ha completato le attività di convalida di processo e ne richiede registrazione alla produzione.

¹ Cancellare la voce che non interessa, allegando, in caso di delega, dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà redatta ai sensi degli artt. 38-47 del D.P.R. n. 445/2000.

² Indicare per esteso la Ragione Sociale.

³ Indicare il Comune della sede legale.

⁴ Breve descrizione della modifica essenziale

⁵ Numero e data di emissione della determinazione AIFA

⁶ Breve descrizione della modifica essenziale

| SOSTANZE ATTIVE | CLASSE | TIPOLOGIA |
|-----------------|--------|-----------|
| | | |
| | | |

[Specificare il nome INN di ciascuna sostanza attiva in lingua italiana e in lingua inglese o in mancanza il nome chimico IUPAC]

DICHIARA INOLTRE

- che trattasi di:

| | | | |
|---|--|-----------------------------|-----------------------------|
| ✓ | Classi già registrate | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Tipologie di produzione già registrate | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Nuova linea | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Nuovo Reparto | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Nuovi Equipment | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Sostanze Attive già registrate | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |

- che in ottemperanza all'art. 52- bis, comma 4, l'attività non avrà inizio prima della valutazione del rischio da parte di AIFA;

- di aver effettuato e concluso positivamente le attività di convalida/qualifica e di aver effettuato il training al personale e di aver aggiornato il SMF e il VMP;

- che la qualità e sicurezza dei prodotti è garantita.

Si allega la seguente documentazione:

1. Modulo 1: Informazioni relative all'azienda;
2. Modulo 2: Modulo di notifica della modifica essenziale;
3. Attestazione del versamento.⁷

[Solo nel "CASO B": Se la modifica "essenziale" oggetto dell'istanza comporta anche la produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica per le quali la ditta non è registrata alla produzione ma per le quali ha completato le attività di convalida di processo e ne richiede la registrazione alla produzione compilare e allegare anche il Modulo 3]

⁷ L'importo da versare è indicato dal D.M. 06 dicembre 2016 (G.U. n. 25 del 31 gennaio 2017) salvo aggiornamenti. Il versamento dovrà essere effettuato seguendo le modalità indicate dal "Sistema Versamento Tariffe" sul sito istituzionale AIFA.

4. Modulo 3: Modello di Registrazione della produzione di Sostanze Attive non sterili e/o non di origine biologica (vedere "Istruzioni per la compilazione del Modulo 3").

Si autorizza il trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti del Decreto Legislativo n. 196/2003 e si dichiara inoltre di essere informato/a, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13 del medesimo Decreto Legislativo, che i dati personali raccolti saranno trattati anche con strumenti informatici, esclusivamente nell'ambito del procedimento per il quale la presente dichiarazione viene resa.

Luogo e data _____

In fede
(*timbro e firma*)

Ai sensi dell'art. 38, comma 3, del D.P.R. 28.12.2000, n. 445, la presente comunicazione può essere inviata unitamente alla fotocopia di un documento di identità del dichiarante in corso di validità, oppure prodotta direttamente e quindi firmata in presenza del funzionario competente a ricevere la documentazione.

Qualora la documentazione risultasse incompleta o incongruente la domanda non potrà essere accolta. L'Ufficio Autorizzazioni Officine si riserva la possibilità di richiedere ulteriori approfondimenti e chiarimenti secondo l'art. 52-bis del D. Lgs. 219/2006 e se necessario un'ispezione GMP.

CONTATTI: Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime - Area Ispezioni e Certificazioni
Fax: 0659784617
Casella di posta GMPAPI: infoGMPAPI@aifa.gov.it

MODULO 1: Informazioni relative all'azienda

| Sezione A: DATI DELL'AZIENDA | |
|--|--------------------------|
| Ragione Sociale | |
| Sede Legale | |
| Sede Stabilimento | |
| Ultimo Atto autorizzativo/registrativo rilasciato da AIFA (numero e data di rilascio) | |
| Data ultima ispezione GMP AIFA | |
| Classi delle Sostanze Attive autorizzate/registrate (<u>D.M. 27 maggio 1999 - G.U. n. 229 del 29 settembre 1999</u>) | Indicare la/le classe/i: |
| Tipologia di produzione autorizzata | |
| Persona Qualificata | |
| Contatto della Persona Qualificata (telefono ed e-mail) | |
| Eventuale ulteriore Persona Qualificata | |
| Contatto eventuale ulteriore della Persona Qualificata (telefono ed e-mail) | |
| Sezione B: DOCUMENTAZIONE GMP DISPONIBILE PRESSO L'AZIENDA | |
| Site Master File (Numero versione e data di emissione) | |
| Validation Master Plan (Numero versione e data di emissione) | |

MODULO 2: Modulo di Notifica della modifica essenziale

| INFORMAZIONI GENERALI RELATIVE ALLA MODIFICA ESSENZIALE | |
|--|--|
| Rapporto sintetico di valutazione del rischio, sottoscritto dalla Persona Qualificata, che analizzi l'impatto delle attività oggetto di modifica sulle concomitanti attività di cantiere e fornire le seguenti informazioni: | <ul style="list-style-type: none">• Documentazione fotografica ante e post operam;• Lay-out ante e post operam indicante flussi di personale/materiali;• Indicare il numero del documento di Change control relativo alla gestione della modifica, data di apertura e chiusura |
| Descrizione della modifica essenziale, indicando: | <ul style="list-style-type: none">• elenco delle apparecchiature di nuova installazione;• nuovi reparti /locali |
| Dichiarazione sottoscritta dalla persona qualificata attestante la chiusura delle attività di qualifica/convalida eseguite, indicando: | <ul style="list-style-type: none">• data di qualifica/convalida delle singole apparecchiature (specificare per protocollo e report il nome del documento, versione e data di approvazione)• data di chiusura delle attività di convalida di processo e di cleaning (specificare per protocollo e report il nome del documento, versione e data di approvazione) |
| Elenco delle POS aggiornate e/o di nuova stesura e attestazione del training svolto al personale coinvolto | |
| <u>Solo nel "CASO B" fornire anche le informazioni sottostanti</u> | |

| | |
|---|--|
| <p>Nel caso di reparti/linee non dedicate indicare:</p> | <ul style="list-style-type: none"> • la classe delle Sostanze Attive prodotte sulla stessa linea |
| <p>Predisporre un documento sottoscritto dalla Persona Qualificata attestante le seguenti informazioni e eventuale valutazione del rischio</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Breve descrizione del processo di produzione (Allegare flow-chart di processo) • Elenco dei reparti e attrezzature impiegate • Esito positivo delle attività di convalida di processo e di cleaning su almeno tre lotti consecutivi <p>[Se la sostanza attiva è prodotta per sperimentazione clinica: esito positivo della verifica delle attività di cleaning]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esito positivo delle attività di training del personale |
| <p>Fase di sperimentazione clinica per la quale si intende utilizzare la sostanza attiva: [Solo se la sostanza attiva è prodotta per sperimentazione clinica]</p> | <p>Fase II Fase III Studi di bioequivalenza</p> |
| <p>ASMF, indicare:</p> | <ul style="list-style-type: none"> • data del deposito in AIFA (specificare il nome del documento, versione e data); • se non ancora depositato in AIFA, indicare la data in cui l'azienda ne prevede la sottomissione ad AIFA. |
| <p>ASMF e/o PSF: [Solo se la sostanza attiva è prodotta per sperimentazione clinica]</p> | <ul style="list-style-type: none"> • per ASMF, se disponibile, indicare la data del deposito in AIFA (specificare il nome del documento, versione e data); se non ancora depositato, indicare la data in cui l'azienda ne prevede la sottomissione ad AIFA • per PSF, indicare numero e data del documento |

| | | |
|---|--|---------------------------------|
| <p>Specifiche di rilascio, indicare se:</p> | <ul style="list-style-type: none"> • il prodotto è conforme ad una monografia di Farmacopea? SI /NO [se SI indicare la Monografia di riferimento] • i metodi analitici utilizzati sono quelli indicati in monografia di Farmacopea? SI/NO [se NO indicare se sono stati sviluppati e convalidati in house e indicare il numero e nome del documento] | |
| <p>Produzione media annua stimata per la sostanza attiva oggetto di registrazione</p> | | |
| <p>ELENCO DEI LOTTI PRODOTTI AI FINI DELLA CONVALIDA DI PROCESSO</p> | <p>DATA DI PRODUZIONE</p> | <p>QUANTITÀ PRODOTTA</p> |
| | | |
| | | |
| | | |

Modulo 3: Modello di Registrazione della produzione di Sostanze Attive non sterili e non di origine biologica (art. 52-bis del D. Lgs. 219/2006)

Vedere "Istruzioni per la compilazione del Modulo 3"

| | |
|---|---|
| 1 - Attività di Produzione – Sostanza Attiva | |
| NOME Sostanza Attiva | |
| A | Produzione di sostanza attiva per sintesi chimica |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Produzione di intermedi della sostanza attiva 2. Produzione di sostanza attiva grezza 3. Salificazione/Purificazione: <u>specificare</u> (testo libero. Es. cristallizzazione) 4. Altro: <u>specificare</u> (testo libero) |
| B | Estrazione di sostanza attiva da fonti naturali |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Estrazione di sostanza da fonte vegetale 2. Estrazione di sostanza da fonte animale 3. Estrazione di sostanza da fonte umana 4. Estrazione di sostanza da fonte minerale 5. Trasformazione di sostanza estratta: <u>specificare fonte</u> (testo libero. Es. Pianta) 6. Purificazione di sostanza estratta: <u>specificare fonte</u> (testo libero. Es. Pianta) 7. Altro: <u>specificare</u> (testo libero) |
| C | Produzione di sostanza attiva utilizzando processi biologici |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Fermentazione 2. Coltura cellulare: <u>specificare tipo di cellula</u> (testo libero. Es. batterica) 3. Isolamento/Purificazione 4. Trasformazione 5. Altro: <u>specificare</u> (testo libero) |
| D | Produzione di sostanza attiva sterile |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Preparata in asepsi 2. Sterilizzata terminalmente |
| E | Fasi generali di finissaggio |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Fasi di processo di tipo fisico: <u>specificare</u> (testo libero. Es. Essiccamento, liofilizzazione, macinazione / micronizzazione, setacciatura) 2. Confezionamento primario (inserimento/sigillatura della sostanza attiva in materiali di confezionamento a diretto contatto con la sostanza attiva) 3. Confezionamento secondario (inserimento del confezionamento primario sigillato all'interno di un materiale di confezionamento esterno o di un contenitore. E' inclusa anche l'attività di applicazione di etichette da usare per l'identificazione e/o la tracciabilità (numero di lotto) della sostanza attiva) 4. Altro (per operazioni non descritte precedentemente): <u>specificare</u> (testo |

| | |
|----------|--|
| | <i>libero)</i> |
| F | Controlli di qualità |
| | <ol style="list-style-type: none">1. Controlli chimico / fisici2. Controlli microbiologici (escluso il test di sterilità)3. Controlli microbiologici (incluso il test di sterilità)4. Controlli biologici |

Eventuali Restrizioni e/o Chiarimenti :

Vedere *“Istruzioni per la compilazione del Modulo 3”*

Istruzioni per la compilazione del Modulo 3

1) 1 - Attività di Produzione – Sostanze Attive

- a) Indicare il nome della Sostanza Attiva, utilizzando – ove disponibile – il nome INN (International Nonproprietary Name), in lingua italiana e in lingua inglese
- b) Indicare le fasi di produzione svolte selezionando i punti applicabili nelle sezioni *A, B, C, D, E, F*

2) Eventuali Restrizioni e/o Chiarimenti

- a) Indicare la classe dell'API secondo il Decreto 27 maggio 1999 Ministero della Sanità
- b) Indicare se l'API è per sperimentazione clinica di fase II, fase III e/o per studi di bioequivalenza
- c) Indicare se è escluso il rilascio finale della Sostanza Attiva (N.B.: se non diversamente specificato, l'autorizzazione alla produzione include anche il rilascio)
- d) Fornire ogni altra informazione ritenuta rilevante

3) Per ogni Sostanza Attiva specificare l'eventuale Requisito Speciale (dato da inviare alla banca dati comunitaria EudraGMDP):

- Antibiotici B-lattamici: Penicilline
- Antibiotici B-lattamici: Cefalosporine
- Altri antibiotici altamente sensibilizzanti
- Cellule vive
- Organismi patogeni (livello di biosicurezza 3 o 4)
- Radiofarmaci
- Ectoparassitici
- Altro: Antibiotici B-lattamici: Penemi, Carbacefemi, Monobattami
- Altro: Citotossici
- Altro: Ormoni o sostanze ad attività ormonale
- Altro: specificare (testo libero)