



Common technical document (CTD and e-CTD) and module 3 Quality

Marco Franceschin

MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO IN TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E
ATTIVITA' REGOLATORIE

Università di Pavia

17 Aprile 2020

Public Declaration of transparency/interests*

The view and opinions expressed are those of the individual presenter and should not be attributed to AIFA

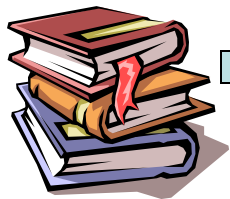
Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

* **Marco Franceschin**, in accordance with the Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts.

N.B. Per questo intervento il relatore non riceve alcun compenso

Registrazione prodotti medicinali: il processo di valutazione

Dossier
registrativo
azienda



Autorità
Competenti



Output

Assessment Report



Risorse

Assessor (Esperti) –

Interni / Esterni

Legislazione e linee-guida
interpretazione armonizzata

Informazioni sul
prodotto



...

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219
Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di
modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i
medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
→ Art. 1. Definizioni



nn-bis) **medicinale falsificato**: fatta eccezione per i prodotti con difetti di qualità non intenzionali e delle violazioni dei diritti di proprietà intellettuale, qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione rispetto a: 1) la sua identità, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti, e il relativo dosaggio; 2) la sua origine, **compresi il produttore**, il paese di produzione, il paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; 3) la sua tracciabilità, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati;

DIRETTIVA 2011/62/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

dell'8 giugno 2011

che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale

(Testo rilevante ai fini del SEE)

CTD (Common Technical Document)

Format approvato a livello internazionale utilizzato:

- per la presentazione di domande di registrazione dei prodotti medicinali in Europa, USA e Giappone (regioni ICH)
- per tutte le tipologie di domande di registrazione (sia "full" che "abridged")
- per tutte le categorie di prodotti medicinali (inclusi radiofarmaci, vaccini, herbals etc...)

Scopo del suo utilizzo è armonizzare le differenti filosofie regolatorie e i diversi approcci alla revisione dei dati salvaguardando tempo e risorse e facilitando la revisione da parte delle agenzie regolatorie migliorandone la comunicazione

- *Rif. Notice to Applicants vol. 2B - Presentation and content of the dossier*

Volume 2B

Notice to Applicants

Medicinal products for human use

in Europa [en](#) English



PUBLIC HEALTH

European Commission

European Commission > DG Health and Food Safety > Public health

VOL 2: NOTICE TO APPLICANTS



All topics

EudraLex - Volume 2 - Pharmace
applicants and regulatory guidelin
use

Volume 2 of the publications "The rules governing medicinal produc

Search

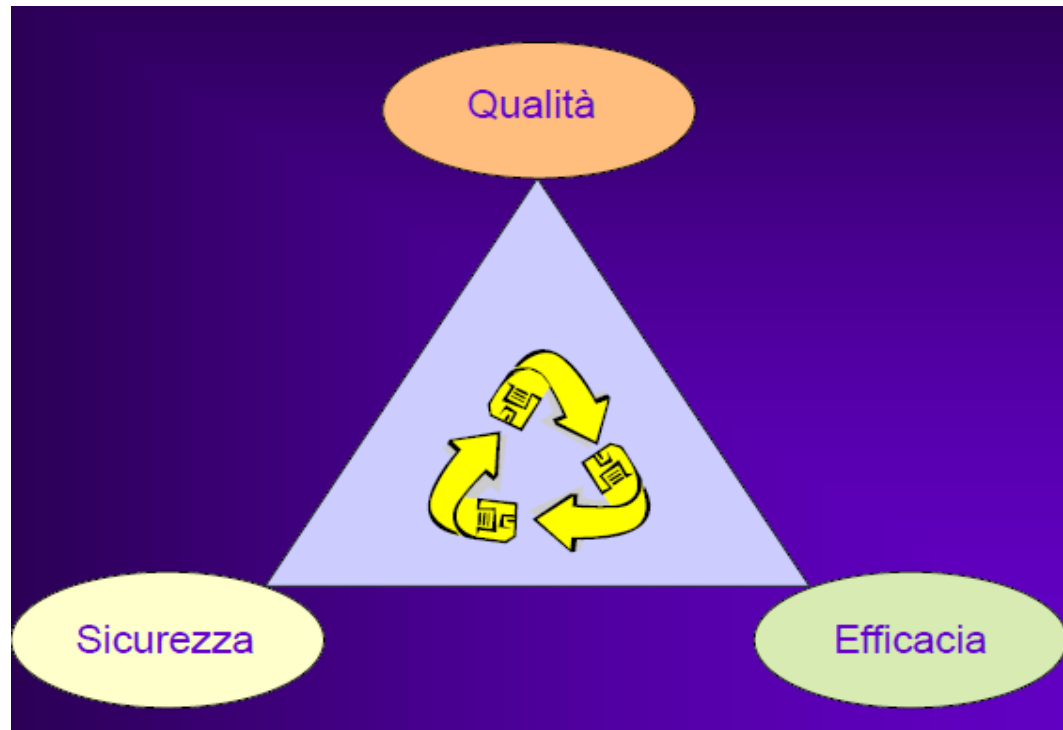
Presentation and format of the dossier

Common Technical Document (CTD)



Introduction	Edition June 2006
Module 1	Edition May 2008
Module 2	Edition July 2003
Module 3	Edition July 2004
Module 4	Edition July 2004
Module 5	Edition July 2004
Herbals	Edition July 2003

Dati da presentare nel dossier registrativo



Diagrammatic Representation

→ not part of CTD

Module 1

1.0

Regional Administrative Information

CTD Table of Contents

2.1

CTD Introduction

2.2

→ CTD

Quality Overall Summary
2.3

Non-clinical Overview 2.4

Clinical Overview 2.5

Non-clinical Summaries 2.6

Clinical Summary 2.7

Module 2



Module 3 Quality

Module 4
Non-clinical Study Reports

Module 5
Clinical Study Reports



3.1 Table of Contents of Module 3

A Table of Contents for Module 3 should be provided.

3.2 Body of Data

3.2.S DRUG SUBSTANCE¹ (NAME, MANUFACTURER)

Reference CPMP Guidelines:

“On summary of requirements for active substances in part II of the dossier”, including the Certification of Suitability of monographs of the European Pharmacopoeia. (see also NTA, Vol. 2B – introduction).

“Active Substance Master File procedure”

3.2.S.1 General Information (name, manufacturer)

3.2.S.1.1 Nomenclature (name, manufacturer)

CTD-Q: due documenti principali

3.2.S Drug substance

- 3.2.S.1 General Information
- 3.2.S.2 Manufacture
- 3.2.S.3 Characterisation
- 3.2.S.4 Control of Drug Substance
- 3.2.S.5 Reference Standards or Materials
- 3.2.S.6 Container Closure System
- 3.2.S.7 Stability

3.2.P Drug Product

- 3.2.P.1 Description and Composition
- 3.2.P.2 Pharmaceutical Development
- 3.2.P.3 Manufacture
- 3.2.P.4 Control of Excipients
- 3.2.P.5 Control of Drug Product
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System
- 3.2.P.8 Stability

3.2.S Principi attivi

I principi attivi possono essere classificati in:

- Nuovi principi attivi, usati per la prima volta in un prodotto medicinale per uso umano o veterinario
- Principi attivi esistenti, non descritti in Farmacopea Europea o in una delle Farmacopee degli stati membri UE
- Principi attivi esistenti, descritti in Farmacopea Europea o in una delle Farmacopee degli stati membri UE

3.2.S. Drug Substance

- 3.2.S.1 General Information
- 3.2.S.2 Manufacture
- 3.2.S.3 Characterisation
- 3.2.S.4 Control of Drug Substance
- 3.2.S.5 Reference Standards or Materials
- 3.2.S.6 Container Closure System
- 3.2.S.7 Stability

3.2.S.1 General Information

In tale sezione vengono riportate informazioni generali quali:

- Nomenclatura
- Struttura
- Proprietà generali del principio attivo (es. solubilità, polimorfismo, etc...)

3.2.S.1	General Information
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	General Properties

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.2	Manufacture
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls
3.2.S.2.3	Control of materials
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation
3.2.S.2.6	Manufacturing process development

3.2.S.2 Manufacture (1)

Devono essere riportati:

- Nome, sede del(i) produttore(i)
- Descrizione del processo produttivo e relativi controlli in-process, i controlli dei materiali utilizzati, degli step critici e degli intermedi
- La convalida del processo produttivo (quest'ultima obbligatoria solo nel caso di produzione in asepsi e per la sterilizzazione). Generalmente viene fornito un riassunto dettagliato del rapporto di convalida (parametri critici, criteri di accettabilità e risultati ottenuti sui lotti di convalida)

3.2.S.2 Manufacture (2)

.....Devono essere riportati:

- Il processo produttivo e relativi controlli in-process devono essere descritti in maniera adeguata, ad esempio tramite un diagramma di flusso (riportante formule e pesi molecolari, rese, materie prime, reagenti, intermedi, condizioni operative) seguito da una descrizione narrativa dettagliata
- E' necessario che siano elencati tutti i materiali utilizzati nel processo produttivo, fornendo informazioni che dimostrino la loro qualità
- Particolare attenzione a: starting material (vedi ICH Q11) solventi e catalizzatori impiegati nella sintesi

ICH guideline Q3D on elemental impurities

EU GL Specification limits for residues of metal catalysts

NEW ↓
ICH Q3D

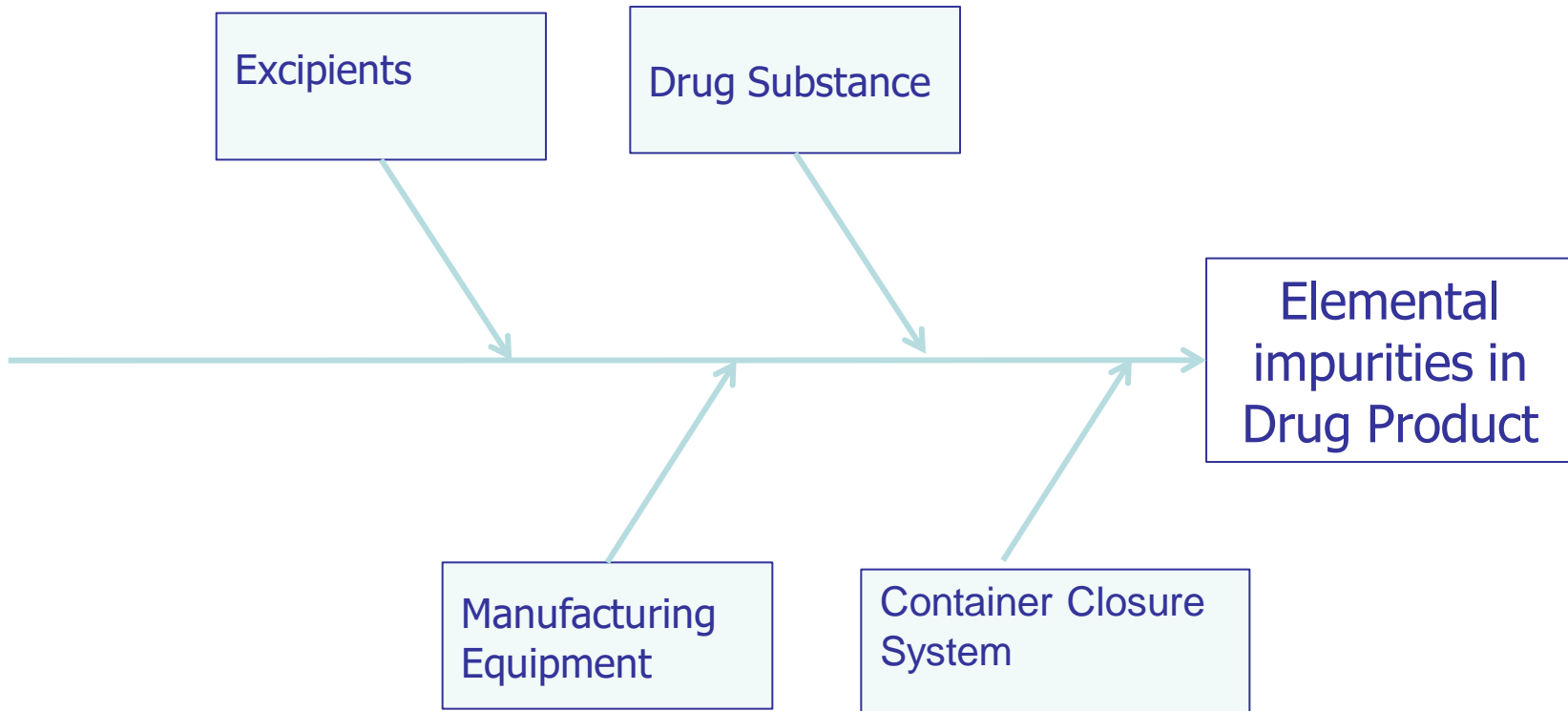
- | | |
|--|---|
| ✓ Catalysts and reagents | ✓ All sources of elemental impurities |
| ✓ <u>Focused on drug substance contamination</u> | ✓ <u>Focused on drug product contamination</u> |
| ✓ PDEs for 15 elements | ✓ PDEs for 24 elements |
| ✓ Does neither mention nor contradict the use of risk assessment | ✓ Focused on risk management in line with ICH Q8-11 |

Implementation

- *For new marketing authorisation applications: June 2016*
- *For authorised medicinal products: December 2017*



Potential sources of elemental impurities



The product assessment should consider the potential of each of these categories to contribute elemental impurities to the drug product

Selection of API Starting Material

Ridefinizione dell'API SM indietro nella sintesi
Esperienza degli assessor



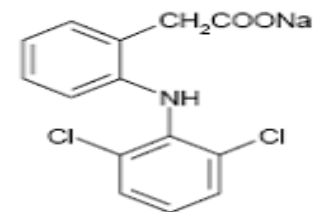
Dall'ingresso dello "starting material" (SM) nella sintesi dell'API il processo deve essere conforme alle GMP

Sempre più spesso produttori certificati GMP da corpi ispettivi europei acquistano intermedi avanzati o differenti sali della materia prima da produttori extra EEA non certificati ed eseguono solo pochi step di sintesi (o addirittura solo una purificazione o una differente salificazione)

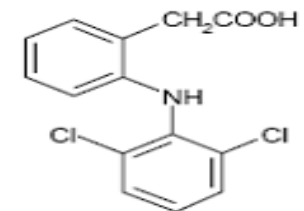
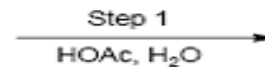
Top ten deficiencies: SM proposto non accettato

Es. Starting material

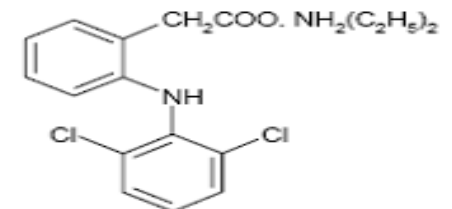
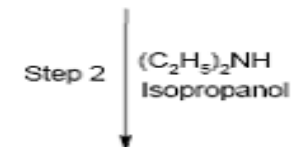
1 Flow chart of manufacturing route



Compound 1
Diclofenac sodium, unmilled
 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
(318.1)



Compound 2
Diclofenac free acid
 $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$
(296.2)



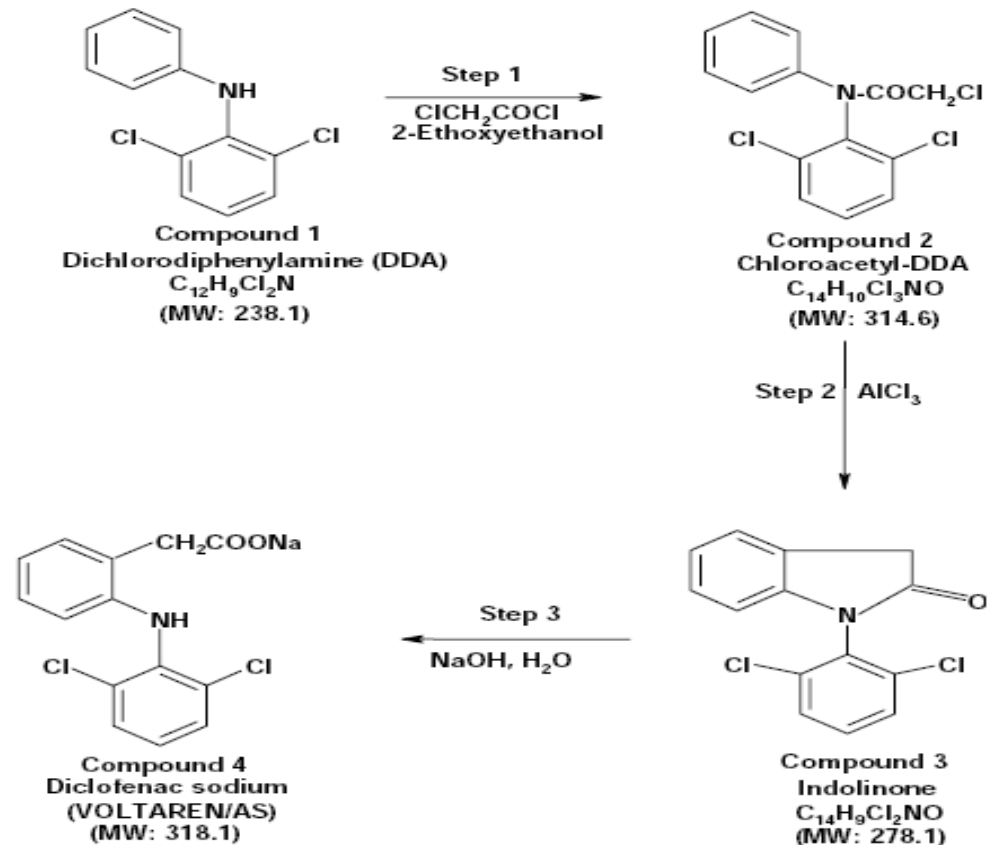
Compound 3
Diclofenac diethylamine
 $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$
(369.3)

Re-definition of the starting material is requested as the synthesis consists of salt formation only

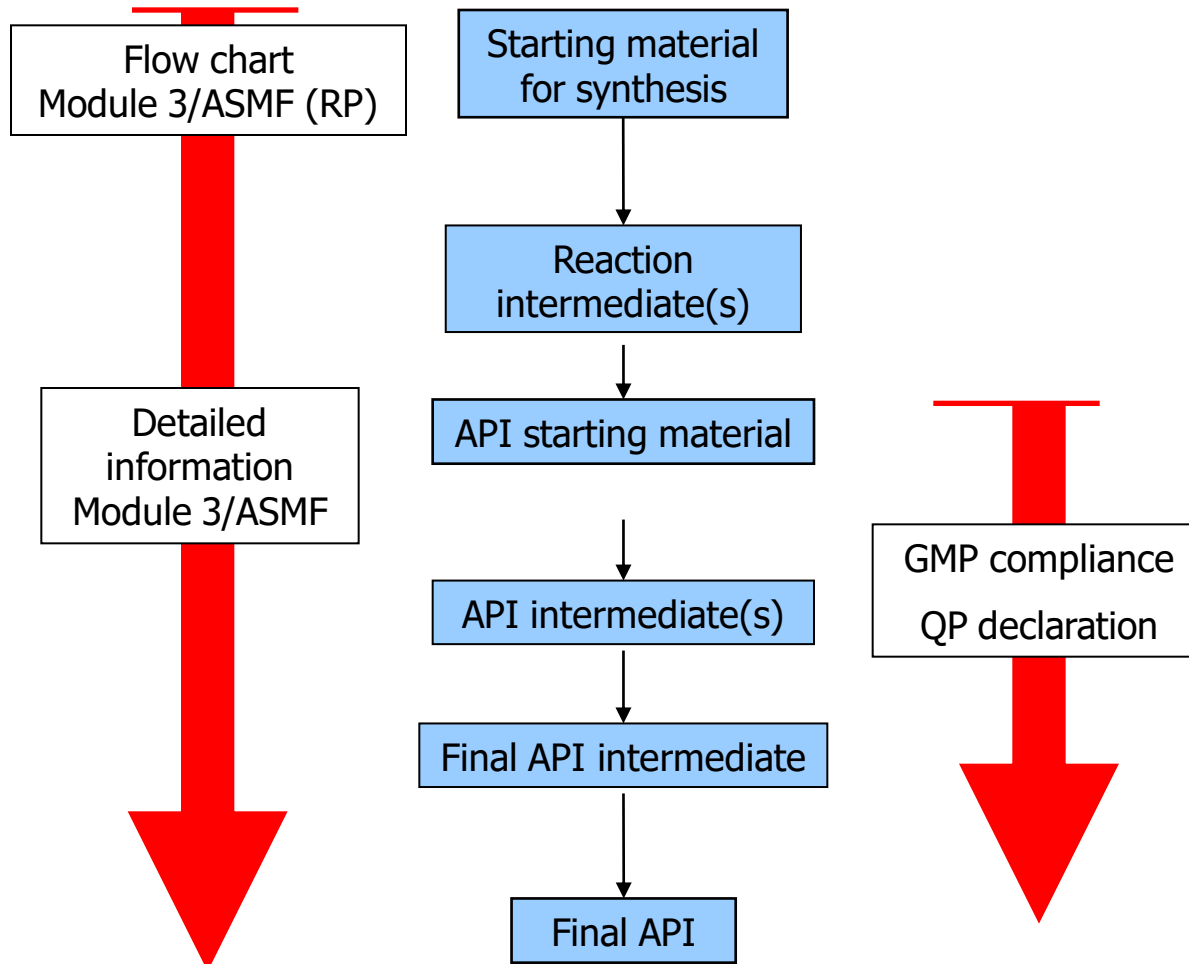
.....Es. Starting material (2)

Parte della sintesi non in GMP

1 Flow chart of manufacturing route

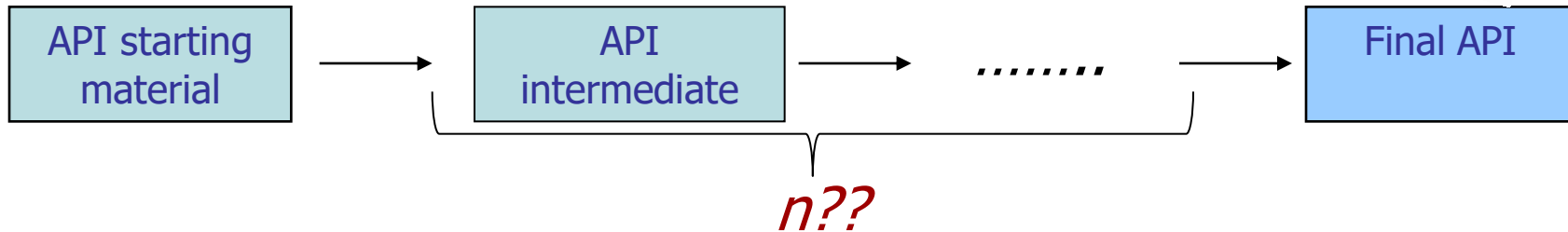


Selection of API Starting Material



Selection of API Starting Material

Quanti step ?



"A sufficient number of chemical transformation steps, as defined in the glossary of ICH Q11, need to be included so that the generation, fate and control of impurities can be understood."



"Neither recrystallization nor salt formations are considered chemical transformation steps, and neither are activities unlikely to have an impact on API purity such as milling or sieving."

Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances 3 July 2017 EMA/CHMP/CVMP/QWP/826771/2016 Corr. 1

Guideline on the chemistry of active substances, EMA/454576/2016 in vigore dal 21/05/2017

ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) in vigore dal 01/11/2012

3.2.S.3 Characterisation (1)

Elucidation of Structure and other Characteristics

- Informazioni riguardo la struttura e altre caratteristiche del principio attivo
- La struttura chimica del principio attivo è confermata generalmente attraverso comuni analisi spettrometriche (IR, NMR, Massa)
- Informazioni relative al potenziale isomerismo, identificazione della stereochimica e caratteristiche fisico-chimiche, quali il polimorfismo

3.2.S.3	Characterisation
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics
3.2.S.3.2	Impurities

Polimorfismo

Polimorfismo definito come: “ the ability of a compound to exist in more than one crystal form”. Different crystal arrangements of the same chemical composition, the molecules are the identical with regards of atom types and covalent bonding sequence

Una fase solida cristallina può organizzarsi in un reticolo cristallino in modo diverso, dando luogo a forme cristalline dette polimorfe. Circa i 2/3 delle sostanze organiche presentano il fenomeno del polimorfismo (es. sulfatiazolo 4-5 polimorfi, progesterone 5...)

Le differenti forme cristalline possono provocare comportamenti diversi per l'assorbimento, la fusione, la solubilità, ecc. E' quindi prevedibile che una forma cristallina di un certo tipo possa influenzare l'attività di un farmaco nell'organismo (con particolare riferimento alle forme farmaceutiche solide)

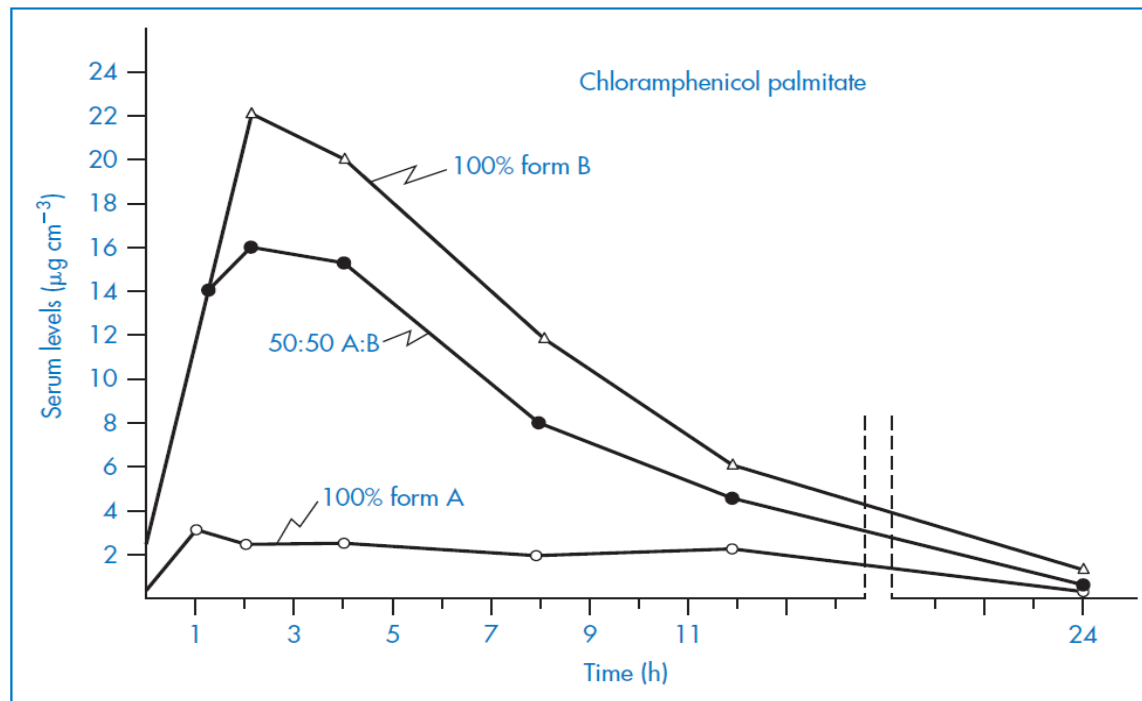
.....Polimorfismo

Possibile differenza nella biodisponibilità di diverse forme polimorfe di un farmaco

- In alcuni casi non è significativa
- In alcuni casi potrebbe avere un impatto, in particolare quando il farmaco è scarsamente solubile (in genere la forma più stabile ha la più bassa solubilità)

.....Polimorfismo

Absorption of polymorph B of chloramphenicol palmitate (prodrug) was significantly greater than absorption of polymorph A in humans, probably due to the higher solubility of form B [1]



3.2.S.3 Characterisation (2)

Maximum daily dose	Identification Threshold
< 1mg	1.0 %
1 mg – 10 mg	0.5 %
> 10 mg – 2 g	0.2 %

3.2.S 3.2 Impurities

- Specifiche linee guida trattano il tema delle impurezze di sintesi e di degradazione (*ICH Q3A-Q3B*), stabilendo i limiti di queste sulla base della dose giornaliera del farmaco, e i casi in cui è necessario identificare e qualificare le impurezze da un punto di vista tossicologico mediante specifici studi

3.2.S.4 Control of Drug Substance

3.2.S.4	Control of drug substance
3.2.S.4.1	Specification
3.2.S.4.2	Analytical Procedures
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures
3.2.S.4.4	Batch analyses
3.2.S.4.5	Justification of Specification

3.2.S.4 Control of Drug Substance (1)

- Devono essere descritte le specifiche del principio attivo, insieme con le procedure analitiche impiegate, le convalide di dette procedure e i risultati ottenuti sui lotti testati
- Le specifiche devono essere adeguate a controllare la qualità del p.a. (es. vedere 3.2.S.2 per solventi residui o catalizzatori)
- Ogni specifica proposta deve essere opportunamente giustificata (*ICH Q6A*)
- Le procedure analitiche utilizzate per il rilascio del principio attivo vanno descritte dettagliatamente e convalidate, ma nel caso di metodiche ufficiali di Farmacopea è sufficiente citare solo il relativo riferimento e non è necessario presentare la convalida del metodo

3.2.S.4 Control of Drug Substance (2)

Nel caso di un principio attivo descritto in Farmacopea Europea (o in un'altra Farmacopea Ufficiale, ove il p.a. non fosse presente in Ph.Eur.) **le specifiche da applicare sono quelle riportate nella relativa monografia**, con l'eventuale aggiunta di test specifici legati allo specifico processo di sintesi (es. ulteriori impurezze e solventi residui)

3.2.S.4 Control of Drug Substance (3)

Un aspetto importante da considerare, che assume particolare rilevanza nelle forme farmaceutiche solide o nelle sospensioni, è la granulometria del principio attivo (**particle size**), perché può influenzare la solubilità e, quindi, l'assorbimento del principio attivo. Una diminuzione della dimensione delle particelle produce quasi sempre un aumento della solubilità. Tuttavia, sono riportati in letteratura alcuni casi in cui la diminuzione del particle size porta ad una diminuzione della solubilità a causa di fenomeni di agglomerazione delle particelle. È evidente che la scelta della granulometria ottimale del principio attivo e la definizione delle specifiche devono essere valutate attentamente e, caso per caso, sulla base delle caratteristiche non solo del principio attivo, ma anche della forma farmaceutica del prodotto finito

Es. Specifiche

Sr. No.	Tests	Specifications	Reference to test method
1	Characters	Clear, colourless or very slightly yellow liquid	Ph.Eur. 1558
2	Solubility	Very slightly soluble in water for injections, miscible with hexane and methanol	Ph.Eur. 1558, general notice part
3	Identification by IR	IR spectrum of both standard and sample should exhibit maxima at the same wavelengths	Ph.Eur. 2.2.24
4	Refractive index	Between 1.5125 and 1.5145	Ph.Eur. 2.2.6
5	Related Substances by HPLC		Validated method
5.1	Impurity G	NMT 0.20%	
5.2	Impurity E	NMT 0.01%	
5.3	Individual unspecified impurity	NMT 0.05%	
5.4	Total impurities	NMT 0.30%	
6	Related substances by GC		Validated method
6.1	Impurity J	NMT 0.05%	
6.2	Impurity K	NMT 0.05%	
6.3	Impurity L	NMT 0.05%	
6.4	Impurity O	NMT 0.05%	
7	Assay	Between 98.0% w/w and 102.0% w/w	Ph.Eur. 2.2.29
8	Bacterial endotoxins	NMT 6 EU/g	Ph.Eur. 2.6.14
9	Water	NMT 0.20% w/w NMT 0.10% @	Ph.Eur. 2.5.12
10	Heavy metals	NMT 20 ppm	Ph.Eur. 2.4.8, method C
11	Residual solvents		Validated method / Ph.Eur. 2.2.28
11.1	Triethylamine	NMT 500 ppm	
11.2	Methanol	NMT 3000 ppm	
11.3	Isopropyl alcohol	NMT 5000 ppm	
11.4	Toluene	NMT 890 ppm	
11.5	Dimethyl acetamide	NMT 1090 ppm	
11.6	Ethanol	NMT 500 ppm	
12 **	Benzoic acid	NMT 0.10% w/w	Validated method, Ph.Eur. 2.2.29

3.2.S.5 Reference Standards or Materials

- Informazioni riguardanti gli standard di riferimento impiegati per l'analisi del principio attivo
- Gli standard di riferimento sono utilizzati per effettuare identificazione, titolo e purezza di un principio attivo; devono essere testati per dimostrarne l'idoneità allo specifico utilizzo
- Se non ottenuti da fonte ufficiale (Ph.Eur., USP), come nel caso degli "in-house" Reference Std, occorre fornire i dati per la loro caratterizzazione

3.2.S.6 Container Closure System

- Deve essere descritto il sistema di confezionamento e chiusura, inclusi dettagli sui materiali che compongono il confezionamento primario e le loro specifiche. Le specifiche devono includere: descrizione, identificazione, dimensioni
- Devono essere forniti dettagli sul confezionamento secondario, così come una giustificazione sulla scelta del tipo di confezionamento in base alla protezione che questo fornisce al principio attivo (luce, umidità) e alla sua compatibilità con lo stesso
- compliance dei materiali a quanto previsto dalla Farmacopea Europea (se presente) e al REGOLAMENTO (UE) N. 10/2011 della commissione riguardante i materiali e gli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con i prodotti alimentari, come modificato dal REGOLAMENTO (UE) N. 202/2014 della commissione

3.2.S.7 Stability

- Riassunto degli studi di stabilità effettuati sul principio attivo e le conclusioni relative alle condizioni di conservazione e al “re-test period ”
- Protocolli post -approval ed eventuali commitment
- Dati di stabilità inseriti in forma appropriata (forma narrativa e/o tabelle e/o grafici)

Re-test period: "The period of time during which the drug substance is expected to remain within its specification and, therefore, can be used in the manufacture of a given drug product, provided that the drug substance has been stored under the defined conditions. After this period, a batch of drug substance destined for use in the manufacture of a drug product should be retested for compliance with the specification and then used immediately. A batch of drug substance can be re-tested multiple times and a different portion of the batch used after each re-test, as long as it continues to comply with the specification."

Principi attivi: come sono presentate le informazioni?

In base al tipo di principio attivo è possibile presentare i dati seguendo una delle tre possibili opzioni indicate nella GL *CHMP/QWP/297/97/rev 1 corr:*

- CEP** (Certificate of Suitability European Pharmacopoeia): solo in caso di p.a. riportati in Ph.Eur.
- ASMF** – Active Substance Master File: in riferimento sia a nuovi principi attivi, sia a principi attivi esistenti non inclusi in Farmacopea Europea (o in una Farmacopea di uno stato membro), sia a principi attivi inclusi in Farmacopea Europea (o in una Farmacopea di uno stato membro)
- Dati completi presenti sul modulo 3**



Qualsiasi sia la procedura seguita, i dati devono essere riportati secondo la struttura 3.2.S CTD

Principi attivi: come sono presentate le informazioni?

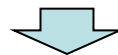
ASMF

I dati sul p.a. (es. caratteristiche chimiche, processo produttivo, controlli durante la produzione, convalida di processo...) possono essere presentati in un ASMF. Le informazioni sono suddivise in due parti:

Restricted part (RP): **informazioni confidenziali** (es. descrizione dettagliata del processo di sintesi)


Applicant's part (AP): tutte le informazioni necessarie perchè l'Applicant possa assumersi le proprie responsabilità sul p.a. (es. schema della sintesi, specifiche, dati sui lotti, stabilità ...)

Le Autorità competenti/EMA hanno pieno accesso alle informazioni complete (RP+AP), necessarie per la valutazione



***Rif. Guideline on Active Substance Master File Procedure CPMP/QWP/227/02/rev 3
(in vigore dal 1 ottobre 2012)***

Valutazione ASMF

	EDQM  CEP	EU (MR/DC, NCA)
Incoming identical ASMF (same manufacturer,...)	once	Reference to several applications
Assessment ASMF	One assessment/ASMF Two assessors One LoQ	several assessment/identical ASMF several assessors several LoQ



19 May 2011
EMA/252320/2011
Working Group on Active Substance Master File Procedures

Mandate of the Working Group on Active Substance Master File Procedures

In order to harmonise assessment of ASMFs, reduce the frequent updates of ASMFs, and reduce the resource and regulatory burden on Competent Authorities, ASMF and MA holders, the Working Group on Active Substance Master File Procedures has established a worksharing procedure for the assessment of ASMFs, including a centralised EU numbering system for ASMFs and a centralised repository for the ASMF assessment reports.

CEP

Rilasciato dall'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines)

- Nel caso di p.a. descritti in Ph. Eur. l'Applicant può utilizzare il CEP per sostituire alcune delle informazioni necessarie sul modulo 3
- La presentazione del CEP è opzionale e non obbligatoria per i p.a. di Ph. Eur., tuttavia rappresenta l'opzione da preferire a dimostrazione che un p.a. utilizzato nella produzione di un prodotto medicinale è conforme ai requisiti di Ph. Eur.
- Il CEP sostituisce i dati delle corrispondenti sezioni del modulo 3 e pertanto non è necessario richiedere ulteriori informazioni eccetto quelle relative a quelle caratteristiche fisico-chimiche del p.a. non coperte dal CEP (es. particle size o polimorfismo) o i dati di stabilità ove il "retest period" non sia riportato sul CEP
 - Anche la compliance TSE può essere dimostrata tramite CEP

...CEP: informazioni riportate

- Nome della sostanza attiva
- Holder, siti di produzione
- Monografia di riferimento
- Data di validità (5 anni)

Se necessario:

- ✓ Impurezze/solventi/catalizzatori aggiuntivi con limiti e metodi
- ✓ Retest period, con condizioni di conservazione e contenitore
- ✓ Omissione di test riportati in monografia quando non pertinenti (TLC quando sostituita, solventi specifici...)

...CEP

➤ Omissione di Test

Nel caso in cui la monografia di Ph. Eur. menzioni un test per una data impurezza (catalizzatore, reagente, solvente) che non è però impiegata dal produttore del p.a. oggetto del CEP, il test per questa impurezza può essere omesso dai controlli sul principio attivo: questa informazione deve essere chiaramente riportata sul CEP rilasciato

➤ Aggiunta test

Se la monografia non controlla impurezze aggiuntive, gli assessor EDQM controllano se il produttore ha fornito test adeguatamente validati, queste vengono menzionate sul CEP e il metodo usato, non previsto dalla Ph. Eur. , aggiunto come annex

Es. CEP



Certification of Substances Division

Certificate of suitability No. R0-CEP 2007-001-Rev 00



1 *Name of the substance:*
2 **ZINC UNDECYLENATE**

3 *Name of holder:*
4 **EDQM**
5 7 allée Kastner
6 France-67081 Strasbourg

7 *Site(s) of production:*
8 **EDQM**
9 7 allée Kastner
10 France-67081 Strasbourg

11 After examination of the information provided on the manufacturing method and
12 subsequent processes (including purification) for this substance on the site(s) of
13 production mentioned above, we certify that the quality of the substance is suitably
14 controlled by the current version of the monograph **ZINC UNDECYLENATE** no. 539 of
15 the European Pharmacopoeia, current edition including supplements, only if it is
16 supplemented by the test(s) mentioned below, based on the analytical procedure(s)
17 given in annex.

18 - Test for residual solvents by gas chromatography (Annex 1)
19 Ethanol not more than 5000 ppm

20 The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or
21 animal origin in the manufacturing of the substance.

22 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the
23 quality, safety or efficacy of the substance.

24 Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good
25 Manufacturing Practice and in accordance with the dossier submitted.

26 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

27

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet : <http://www.edqm.eu>

27 This certificate is granted within the framework of the procedure established by the
28 European Pharmacopoeia Commission [Resolution AP-CSP (93) 5 as amended] for a
29 period of five years starting from **1 April 2007**. Moreover, it is granted according to the
30 provisions of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent
31 amendment, and the related guidelines.

32 This certificate has one annex of 3 pages.
33 This certificate has:
34 lines.

On behalf of the
Director of EDQM & HealthCare

Strasbourg, 1 April 2007

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

EDQM, as holder of the certificate of suitability
R0-CEP 2007-001-Rev 00 for ZINC UNDECYLENATE

hereby authorises
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following
Marketing Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known)

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier
have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (of the CEP holder):

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet : <http://www.edqm.eu>

... CEP

- Il riferimento al(i) CEP viene riportato nelle relative sezioni della parte 3.2.S
- Copia del(i) CEP viene fornita nel modulo 3.2.R (e nell'annex 6.10 dell'application form nel Modulo 1)
- Le informazioni non coperte dal CEP devono essere fornite nelle relative sezioni della parte 3.2.S
- CEP non sono equivalenti ai certificati di analisi che devono essere presentati per dimostrare compliance

...CEP and GMP

A CEP is neither equivalent to a GMP certificate nor does it replace it

- When submitting a CEP application, the manufacturer has to commit that the substance covered by the CEP is produced according to GMP requirements
- Sites inspected based on a risk evaluation \longrightarrow no routine inspection of all sites
- As a consequence, a CEP may be granted with, prior to or without an inspection of the manufacturing site being performed
- In case negative outcome: \longrightarrow CEP withdrawal or suspension



GMP API: QP declaration

According to the European Legislation the Manufacturing Authorization Holder is responsible to assure that only active substances manufactured according to the GMP and distributed according to the GDP are used to manufacture a medicinal product (*Directive 2011/83/EC, as amended; art. 46 f)*

The responsibility is taken on by the QP
through the QP Declaration

Sostanze attive: considerazioni riassuntive

La documentazione presentata deve essere conforme ai requisiti previsti da:

- Allegato I D.L.vo 219/2006
- EudraLex - Volume 2 "Notice to Applicants" (**CTD**)
- Farmacopea Europea, ove applicabile (*legally binding*)
- Linee guida europee (*Facilitates assessment approval and control Alternative approaches may be taken – provided appropriate justification*)

con particolare attenzione a:

- Processo di produzione (GMP/QP declaration, starting materials)
 - Caratteristiche chimico-fisiche che influenzano anche la qualità del prodotto finito con impatto su efficacia (es. particle size, polimorfismo) e sicurezza (es. profilo di impurezze, solventi residui)

3.2.P. Drug Product

- 3.2.P.1 Description and Composition
- 3.2.P.2 Pharmaceutical Development
- 3.2.P.3 Manufacture
- 3.2.P.4 Control of Excipients
- 3.2.P.5 Control of Drug Product
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System
- 3.2.P.8 Stability

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

Descrizione generale del prodotto finito e la sua composizione. La descrizione include informazioni su:

- forma farmaceutica
- composizione (lista dei componenti con le relative quantità, incluso *overage* o *overfill*, funzione e standard qualitativo)
- descrizione dei diluenti per la ricostituzione (se pertinente)
- tipo di contenitore e sistema di chiusura

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (1)

- Attraverso una corretta formulazione si rende il principio attivo "somministrabile" nelle quantità e nelle modalità più adatte ad espletare l'effetto farmacologico ricercato e a limitare gli effetti tossici
- Le indagini che portano allo sviluppo della formulazione più adeguata, con la scelta della qualità del principio attivo, degli eccipienti, del processo di produzione e del contenitore nel quale la forma farmaceutica sarà dispensata, rappresentano lo sviluppo farmaceutico

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (2)

- 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product
- 3.2.P.2.2 Drug Product
- 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
- 3.2.P.2.4 Container Closure System
- 3.2.P.2.5 Microbial attribute
- 3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (3)

- Discussione compatibilità tra p.a. ed eccipienti. Nel caso di combinazioni fisse deve essere discussa anche la compatibilità dei p.a. tra loro
- Identificazione caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo che influenzano la performance del prodotto finito: solubilità, polimorfismo, distribuzione della grandezza particellare (3.2.P.2.1)
- Deve essere descritto l'impatto degli eccipienti sulla performance del prodotto e discussa e giustificata la scelta e la funzione degli eccipienti
- In particolare, come riporta la GL sugli eccipienti: *"....inclusion of antimicrobial preservatives or antioxidants in a medicinal product needs special justification. Wherever possible the use of these substances should be avoided..."*

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (4)

Es. considerazioni assessor:

- nel caso di medicinali equivalenti, riportati profili di dissoluzione comparativi tra generico e prodotto di riferimento?
- il processo produttivo del prodotto finito influenza le proprietà chimico fisiche del p.a. (es. forma polimorfa)? (3.2.P.2.3)
- la scelta dei materiali del contenitore e chiusura è adeguata a supportare la stabilità e l'uso del prodotto? (3.2.P.2.4)
- nel caso ad es. di preparazioni iniettabili gli studi di compatibilità supportano quanto riportato nel § 6.6. dell'SPC? (3.2.P.2.6)

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3	Manufacture
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)
3.2.P.3.2	Batch formula
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation

3.2.P.3 Manufacture

- Produttori del prodotto finito (nome, indirizzo) → corrispondenti Autorizzazione alla Produzione e/o certificati GMP in modulo 1
- Batch formula (componenti, le loro quantità per lotto, il riferimento allo standard qualitativo)
- Descrizione del processo produttivo e relativi controlli in-process (IPC)
- Controllo degli step critici e degli intermedi isolati durante il processo
- Convalida del processo produttivo (dimostrazione che un determinato processo sia ripetibile fornendo un prodotto le cui caratteristiche soddisfano le specifiche definite)

GL: Manufacture of the finished dosage form: Revision 1 into effect 14/02/2018

3.2.P.4 Control of Excipients

3.2.P.4	Control of excipients
3.2.P.4.1	Specifications
3.2.P.4.2	Analytical procedures
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures
3.2.P.4.4	Justification of specifications
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A 3</i>)

3.2.P.4 Control of Excipients (1)

Informazioni relative agli eccipienti:

- specifiche (es. identificazione, caratteristiche fisiche, titolo, test di purezza)
- procedure analitiche
- convalida delle procedure analitiche
- giustificazione delle specifiche

Dati "ridotti" sono richiesti nel caso di eccipienti descritti in Ph.Eur. o in una Farmacopea di uno stato membro (*vedi GL EMEA/CHMP/QWP/396951/2006*)

3.2.P.4 Control of Excipients (2)

- eccipienti di origine umana o animale (es. gelatina utilizzata nelle capsule) devono essere fornite informazioni (o CEP) riguardo alla possibile presenza di agenti responsabili di TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathie), per valutare il rischio rispetto alla potenziale contaminazione (vedi anche 3.2.A.2)
- nuovi eccipienti (dati completi di produzione, caratterizzazione e controlli, riferimento a studi tossicologici etc..., come se si trattasse di un nuovo p.a. (vedi anche 3.2.A.3)

3.2.P.4 Control of Excipients (3)

- Porre particolare attenzione alla composizione in eccipienti nel caso di formulazioni pediatriche
- Verificare se le relative sezioni del Foglio Illustrativo siano redatte conformemente all'annex alla GL "*Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*", vol. 3B NTA EMA/CHMP/302620/2017, pubblicato ed in vigore dal 9 ottobre 2017

Name	Route of Administration	Threshold	Information for the Package Leaflet	Commenti
Aspartame (E 951)	Oral	0	Questo medicinale contiene x mg di aspartame per <dose> equivalente a x mg/<peso><volume>. Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perche' il corpo non riesce a smaltirla correttamente.	Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Informazione da considerare nel RCP: Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5	Control of drug product
3.2.P.5.1	Specification(s)
3.2.P.5.2	Analytical Procedures
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.P.5.4	Batch analyses
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)

3.2.P.5 Control of Drug Product

- specifiche del prodotto finito (rilascio e shelf-life) (3.2.P.5.1)
- procedure analitiche (3.2.P.5.2)
- convalida delle procedure analitiche (3.2.P.5.3)
- certificati di analisi dei lotti (3.2.P.5.4)
- caratterizzazione delle impurezze (ove non fosse già fornita in 3.2.S.3.2) (3.2.P.5.5)
- giustificazione delle specifiche (3.2.P.5.6) *Rif GL ICH Q6*

Es. Specifiche

Test	Specification	Method
Description	Viscous liquid, free from visible particles	In-house (Visual)
Colour of Solution	Colourless	Ph.Eur.
pH	8.0 to 11.0	Ph.Eur.
<i>Identification</i>		
Macrogol 3350	Chromatographic peak corresponds to the retention time of the standard	In-house (HPLC)
Potassium	Chromatographic peak corresponds to the retention time of the standard	In-house (Ion chromatography)
Sodium	Chromatographic peak corresponds to the retention time of the standard	In-house (Ion chromatography)
Chloride	White precipitate which dissolves in ammonia	Ph.Eur
Hydrogen carbonate	A pink/red colour produced	Ph.Eur
<i>Assay (Active ingredient content per 25ml dose)</i>		
Macrogol 3350	12.469 to 13.781g (95-105%)	In-house (HPLC)
Potassium	25.0 to 27.6mg (95-105%)	In-house (Ion chromatography)
Sodium	177.5 to 196.1mg (95-105%)	In-house (Ion chromatography)
Chloride	223.2 to 246.6mg (95-105%)	In-house (Titrimetric)
Hydrogen carbonate	123.2 to 136.2 mg (95-105%)	In house (Titrimetric)
<i>Preservative Assay</i>		
Benzyl alcohol	41.0 to 50.2mg (90-110%)	In-house (HPLC)
Methyl hydroxybenzoate	10.2 to 12.4mg (90-110%)	In-house (HPLC)
Ethyl hydroxybenzoate	5.0 to 6.2mg (90-110%)	In-house (HPLC)
<i>Microbiological Contamination</i>		
Microbiological Contamination	Complies with Ph.Eur. for microbiological quality of non-sterile pharmaceutical aqueous preparations for oral use	Ph.Eur.

3.2.P.5 Control of Drug Product

Es. considerazioni assessor:

- Sono inclusi i test previsti dalla Ph. Eur. per quella determinata forma farmaceutica?
- Sono inclusi test particolarmente significativi in quanto correlati a biodisponibilità/efficacia (es. dissoluzione) e sicurezza (impurezze o sterilità ed endotossine batteriche per prodotti sterili)?
- Le specifiche proposte sono adeguatamente giustificate?
- La convalida dei metodi analitici, ove necessaria, è stata condotta in accordo a quanto previsto dalla **GL ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology**
- I risultati delle analisi confermano la consistency tra i lotti e l'uniformità del prodotto?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 September 2019
EMA/189634/2019

Information on nitrosamines for marketing authorisation holders

Request to evaluate the risk of the presence of nitrosamine impurities in human medicinal products containing chemically synthesised active pharmaceutical ingredients

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

- Informazioni sugli standard di riferimento utilizzati per l'analisi del prodotto finito (per esempio standard del principio attivo o delle impurezze)
- Riferimento alla sezione 3.2.S.5.

3.2.P.7 Container Closure System

- Descrizione del contenitore e sistema di chiusura e del confezionamento secondario
- Informazioni sull'identità dei materiali di ciascuno dei componenti del confezionamento primario e relative specifiche: compliance alla Farmacopea Europea e ai Regolamenti europei per i prodotti alimentari
- Giustificazione della scelta del contenitore in base alle proprietà fisico-chimiche del prodotto (es. adeguata protezione dalla contaminazione microbica?)
- Eventuali studi di estrazione e/o di interazione per dimostrare che il contenitore scelto è sicuro e che non vi sia rilascio di sostanze o interazioni dei componenti con gli ingredienti del prodotto finito (in particolare per materiale plastico contenente formulazioni liquide)
 - Conferma che i contenitori descritti sono quelli utilizzati negli studi di stabilità

3.2.P.8 Stability

Lo scopo degli studi di stabilità è determinare la shelf-life (periodo di validità) e le condizioni di conservazione del prodotto medicinale

- Studi condotti, protocolli usati, risultati ottenuti (sia in condizioni long-term che accelerate) e conseguenti conclusioni relativamente alle condizioni di conservazione e periodo di validità sia nel confezionamento primario integro che, se necessario, dopo prima apertura (stabilità "in-use").
- Protocolli di studi di stabilità post-approval e commitment
- Dati di stabilità inseriti in forma appropriata (forma narrativa e/o tabelle e/o grafici).

Gli studi di stabilità devono essere condotti in accordo a quanto previsto dalle ICH e CHMP/QWP GL corrispondenti

Storage conditions

Testing conditions where the product is stable	Required labelling statement	Additional labelling statement*, where relevant
25° C/60%RH (long term) 40° C/75%RH (accelerated) or 30° C/65%RH (long term) 40° C/75%RH (accelerated)	None <i>SPC and PL statements: This medicinal product does not require any special storage conditions</i>	Do not refrigerate or freeze <i>* Depending on the pharmaceutical form and the properties of the product, there may be a risk of deterioration due to physical changes if subjected to low temperatures.</i>
25° C/60%RH (long term) 30° C/60 or 65%RH (intermediate) or 30° C/65%RH (long term)	Do not store above 30° C or Store below 30° C	Do not refrigerate or freeze
25° C/60%RH (long term)	Do not store above 25° C or Store below 25° C Do not refrigerate or freeze	Do not refrigerate or freeze
5° C ± 3° C (long term)	Store in a refrigerator or Store and transport refrigerated <i>SPC and PL should include a reference to the temperature range e.g. (2° C to 8° C)</i>	Do not freeze
Below zero	Store in a freezer or Store and transport frozen	

3.2.P.8 Stability

Es. considerazioni assessor

- Gli studi sono condotti in accordo alle correnti ICH/CHMP GL?
- I metodi analitici usati sono uguali o differenti da quelli descritti in P.5? Sono validati?
- Le specifiche differenti da quelle al rilascio sono giustificate?
- Si può concludere che il periodo di validità proposto è giustificato dai risultati ottenuti? Presentati dati di analisi statistica a supporto di eventuale estrapolazione (*vedi ICH Q1E*)?
- Le condizioni di conservazione sono giustificate dai dati di stabilità?
- I contenitori usati negli studi di stabilità sono quelli proposti per il commercio?
- Sono condotti gli studi di stabilità "in use" ove necessario?
- I risultati degli studi di stabilità sul periodo di validità e le condizioni di conservazione (anche "in-use") sono "riflessi" nelle relative sezioni di SPC/PL/label?

Aspetti principali da considerare

Drug substance	Drug product
<p>Compliance to</p> <ul style="list-style-type: none">➤ European Pharmacopoeia, if applicable➤ EU quality guidelines <p>Focus on:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Manufacturing process (synthesis) (GMP, QP declaration, starting materials)➤ Chemical-physical characteristics with potential impact on efficacy (particle size, polymorphism) and safety (impurity profile, residual solvents, catalysts..)	<p>Compliance to</p> <ul style="list-style-type: none">➤ European Pharmacopoeia➤ EU quality guidelines <p>Focus on:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Pharmaceutical development (e.g. justification for the choice of excipients, compatibility studies ...)➤ Manufacturing process (adequate validation)➤ Control test and specifications➤ Stability studies To set “safe” shelf-life (expiry date) and storage conditions

3.2. A Appendices

- **3.2.A.1 Officine di produzione e attrezzature utilizzate** (Biotech)

- **3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation**
Informazioni di valutazione del rischio di potenziale contaminazione con agenti avventizi non virali (TSE, bacteria, mycoplasma, funghi) o virali

- **3.2.A.3 Nuovi Eccipienti**, non presenti in alcun prodotto medicinale autorizzato in EU, considerati come nuovi p.a. (dati completi, vedi 3.2.P.4)

3.2.R Regional Information (EU)

Questa sezione prevede l'inserimento di informazioni regionali, il contenuto quindi non è armonizzato e può cambiare in base ai requisiti richiesti dal Paese di destinazione.

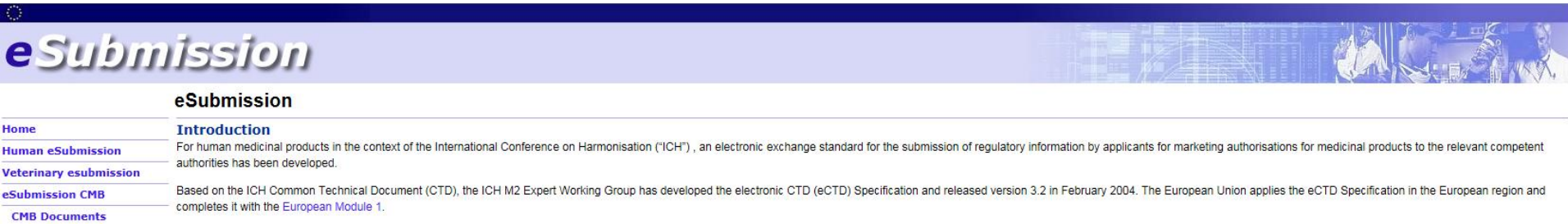
3.2.R Regional Information (EU)

Per i Paesi UE:

- schema della convalida del processo di produzione del prodotto finito
- Medical Device
- Copia del (i) CEP (Certificate(s) of Suitability Ph. Eur.)
- Prodotti medicinali contenenti (o per cui si utilizzano nel processo produttivo) materiali di origine umana o animale

(l'Applicat deve dimostrare conformità con la "*Note for guidance on minimising the risk of TSE*" oppure, se disponibile, allegare il CEP TSE)

key document: eCTD



eSubmission

eSubmission

Home

Human eSubmission

Veterinary eSubmission

eSubmission CMB

CMB Documents

Introduction

For human medicinal products in the context of the International Conference on Harmonisation ("ICH"), an electronic exchange standard for the submission of regulatory information by applicants for marketing authorisations for medicinal products to the relevant competent authorities has been developed.

Based on the ICH Common Technical Document (CTD), the ICH M2 Expert Working Group has developed the electronic CTD (eCTD) Specification and released version 3.2 in February 2004. The European Union applies the eCTD Specification in the European region and completes it with the European Module 1.

An **eCTD** is the electronic submission of registration files that are organized according to the version 3.2 of the ICH eCTD specifications and the current version of the EU Module 1 specifications. In other words, an eCTD is the submission of (mostly) PDF leaf documents, stored in the eCTD directory structure, crucially accessed through the XML backbone (index.xml) and with the files integrity guaranteed by the MD5 Checksum.

<http://esubmission.ema.europa.eu/index.htm>

Use of eCTD for centrally authorised products

This step can be considered completed since all dossiers in the Centralised Procedure (CP) are handled in eCTD format.

Use of eCTD for new MAA in DCP by 1 July 2015

This step can be considered completed since applications for marketing authorisation within the Decentralised Procedure (DCP) are submitted in eCTD format since 1 July 2015. No major problems with this step have been identified.

Use of eCTD for new MAA in MRP by 1 January 2017

This step can be considered completed since applications for marketing authorisation within the Mutual Recognition Procedure (MRP) are submitted in eCTD format since 1 January 2017. No major problems with this step have been identified.

Use of eCTD for all regulatory activities in European procedures (DCP/MRP) by **1 January 2018**


This refers to all submission types for a dossier such as variations, renewals, PSURs, ASMFs and so on.

Use of eCTD for new MAA in NP by **1 July 2018**

This step has been added to the updated version of the eSubmission Roadmap to strive for a harmonised approach within the EU and in consultation with all NCAs.

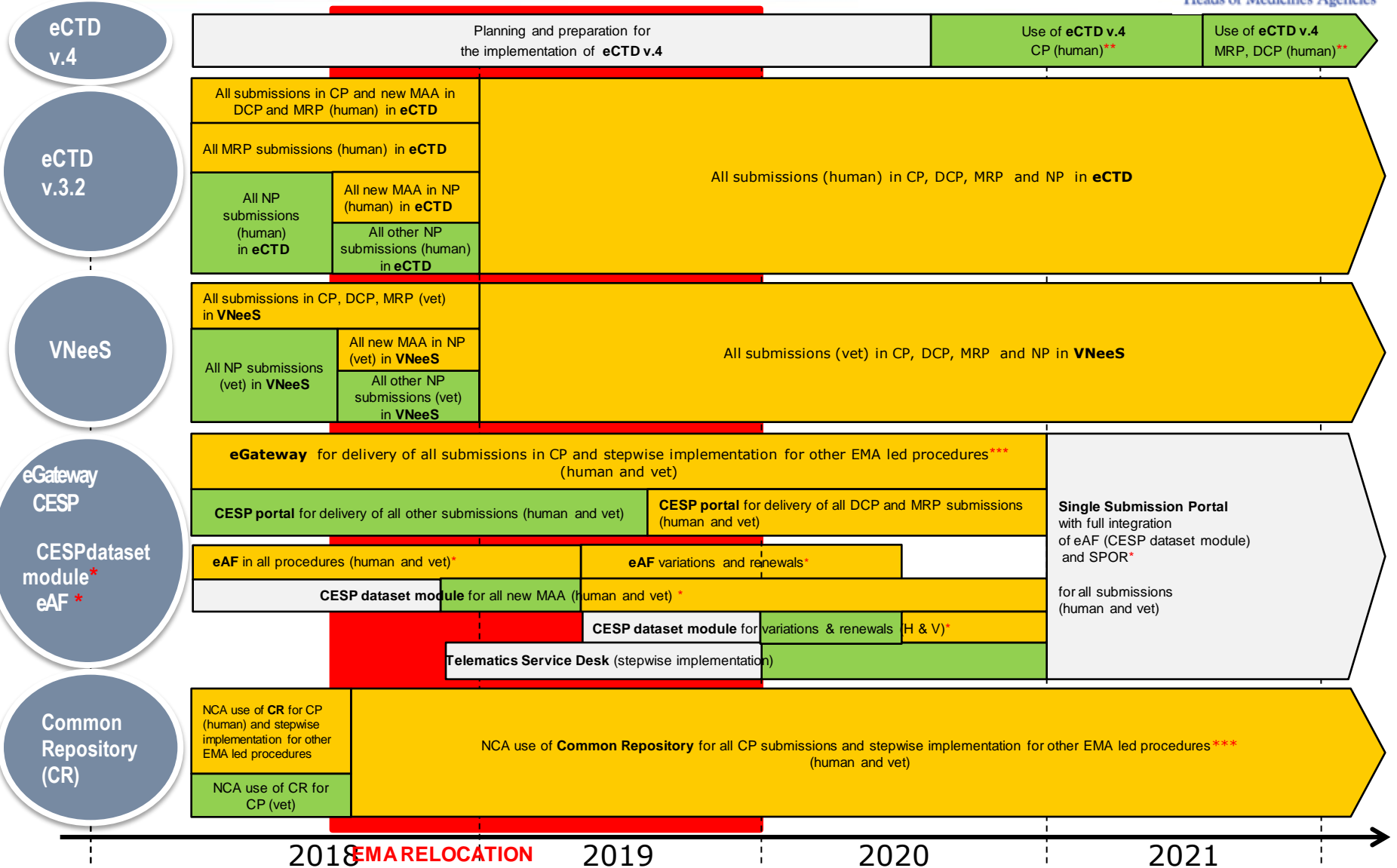
Use eCTD for all regulatory activities in National Procedures (NP) by **1 January 2019**

This step has been added to the updated version of the eSubmission Roadmap to have the same stepwise approach as for MRP submissions.



eSubmission Roadmap - timelines

(reflecting version 2.1 dated 28 February 2018)



Planning in progress
Ongoing or optional
Mandatory



*) The SPOR project will stepwise (see specific [Roadmap](#)) deliver master data services (RMS, OMS, SMS, PMS) to be integrated with the eAF and CESP dataset module. Currently, the mandatory use of OMS is planned for Q4 2018, subject to outcomes of further planning exercise.
) Timelines subject to planning (*) Some procedure types are excluded

Esempi di impatto della parte chimico-farmaceutica del dossier sulle informazioni per il paziente (“stampati”)



The screenshot shows the top navigation bar of the AIFA website. It includes the AIFA logo on the left, followed by menu items: HOME (with a house icon), FARMACO (with a pill icon), PRINCIPIO ATTIVO (with a molecular structure icon), AZIENDA (with a factory icon), and AGGIORNAMENTI (with a printer icon). On the right side of the navigation bar are icons for help, RSS, and email. Below the navigation bar is a blue banner with the text "Benvenuti nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA" and "Seleziona una sezione prima di effettuare una ricerca". Underneath the banner are three circular icons: 'F' for "Cerca Farmaco", 'PA' for "Cerca Principio Attivo", and 'A' for "Cerca Azienda". To the right of these icons is a search bar with the placeholder text "Seleziona una chiave di ricerca" and a magnifying glass icon.

AIFA | HOME | FARMACO | PRINCIPIO ATTIVO | AZIENDA | AGGIORNAMENTI | ? RSS ✉

Benvenuti nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA

Seleziona una sezione prima di effettuare una ricerca

F Cerca Farmaco **PA** Cerca Principio Attivo **A** Cerca Azienda

Seleziona una chiave di ricerca 🔍

La Banca Dati Farmaci

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ceftriaxone 500 / 2 ml mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Ceftriaxone 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ceftriaxone 500 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Un flacone di polvere contiene:
Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 596,5 mg pari a ceftriaxone 500 mg;

Ceftriaxone 1 g / 3,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Un flacone di polvere contiene:
Principio attivo: ceftriaxone bisodico 3,5 H₂O 1,193 g pari a ceftriaxone 1 g;

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

500mg, 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

saccarosio
sodio fosfato dibasico diidrato
sodio fosfato monobasico monoidrato
polisorbato 20
acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
L-metionina
azoto

Solvente:

acqua per preparazioni iniettabili.

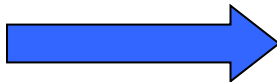


6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere somministrato con altri medicinali nella stessa siringa, ad eccezione della follitropina alfa.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

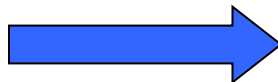


6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è confezionata in flaconcini da 3 mL in vetro neutro incolore (tipo I). I flaconcini sono sigillati con tappi in bromobutile protetti da ghiera e capsule di chiusura a strappo in alluminio. Il solvente è confezionato in flaconcini da 2 o da 3 mL di vetro neutro incolore (tipo I) con tappo in gomma rivestito in Teflon o in fiale da 2 mL in vetro neutro incolore (tipo I)



Confezioni da 1, 3 e 10 flaconcini con il numero corrispondente di flaconcini di solvente o fiale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

60 mg/10 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina da 10 ml di sciroppo contiene
Principio attivo: levodropropizina 60 mg

Eccipienti: saccarosio, metil-para-idrossibenzoato, propil-para-idrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale contiene 4 g di saccarosio per dose (10 ml): i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Da tenere in considerazione per la somministrazione a soggetti affetti da diabete mellito.

Il medicinale contiene metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato, noti per la possibilità di causare orticaria. In generale i para-idrossibenzoati possono causare reazioni ritardate, tipo la dermatite da contatto e raramente reazioni immediate con manifestazione di orticaria e broncospasmo.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: latanoprost 0,005 g

Una goccia contiene circa 1,5 mcg di latanoprost.

Eccipiente: Benzalconio cloruro 0,02% come conservante.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Collirio, soluzione

La soluzione è un liquido trasparente incolore

6.3. **Periodo di validità**

2 anni

Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 28 giorni: trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C), nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce. Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere conservato a temperatura non superiore a 25°C.

Riportare la data di prima apertura nell'apposito spazio previsto sulla scatola.

Criteria per l'autorizzazione all'immissione in commercio



MA is granted when the Benefit-Risk balance of a product is positive, meaning that benefits from use of this product outweigh risks associated with its use

Benefits

Risks

Principi base

Comunicazione: L'assessment del dossier di qualità deve prevedere un dialogo con gli assessor preclinici e/o clinici e con gli ispettori



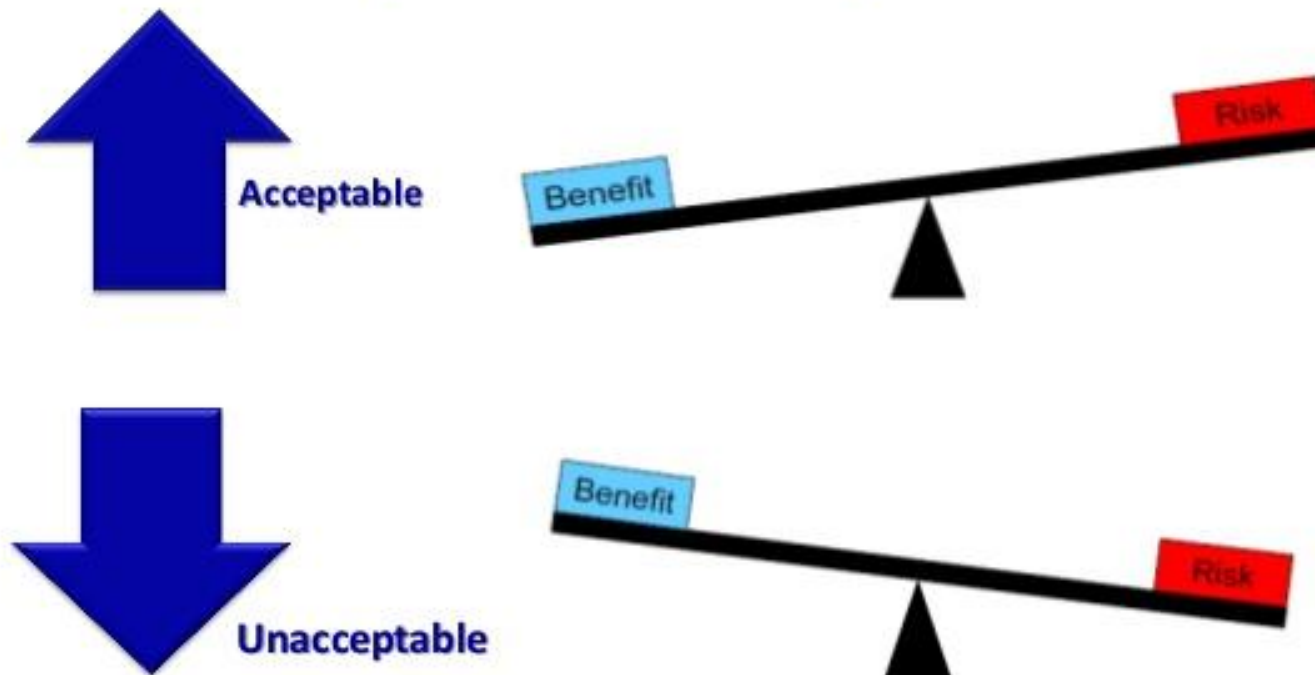
Risk-Based Pharmaceutical Assessment in relation to Efficacy and Safety: examples

Active ingredient	Main Reason for concern (i.e. Q in relation to..	Links to other parts of dossier to be consulted to determine a valid 'weighting factor' for the concern
Particle size	Bioavailability - Efficacy	Link size distribution/polimorph data to that of material used in bioavailability studies/clinical trials M5
Polymorphism	Bioavailability - Efficacy	Link polymorph data to that of material used in bioavailability studies/clinical trials, M5
Impurities	Safety	Link to toxicology studies M4 Check all impurities are qualified

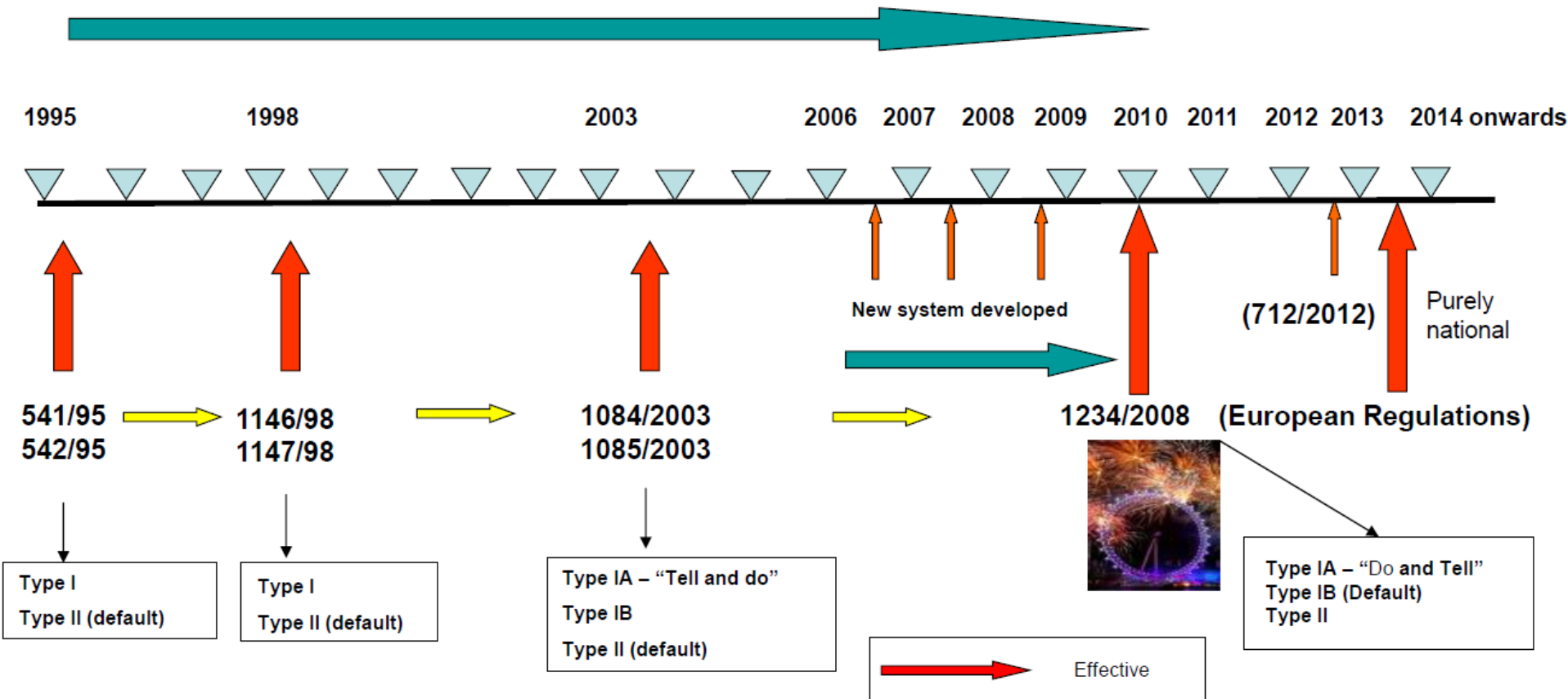
Risk-Based Pharmaceutical Assessment in relation to Efficacy and Safety: examples cont'd...

Finished product	Main Reason for concern (i.e. Q in relation to..)	Links to other parts of dossier to be consulted to determine a valid 'weighting factor' for the concern
Manufacture - Sterilisation	Safety	No links – perceived risk of sterilisation failure is enough to recommend rejection of the application
Stability, degradation products	Safety	Link to tox studies - qualification of degradation products M4 Link to SPC – shelf-life and storage conditions
Compatibility with administration sets, other 'dosing devices', solvents, drugs	Safety - Efficacy	Link to SPC – check the advice given under 'administration' is correct, and in line with the compatibility studies results

VARIAZIONI al dossier di registrazione



European Variations System - Evolution



Reproduced with kind permission of K.P. (HMRA)

New Variation Regulation

Regulation EC No 1234/2008

now updated by EC/712/2012 (3 August 2012)

Implementation of specific changes:-

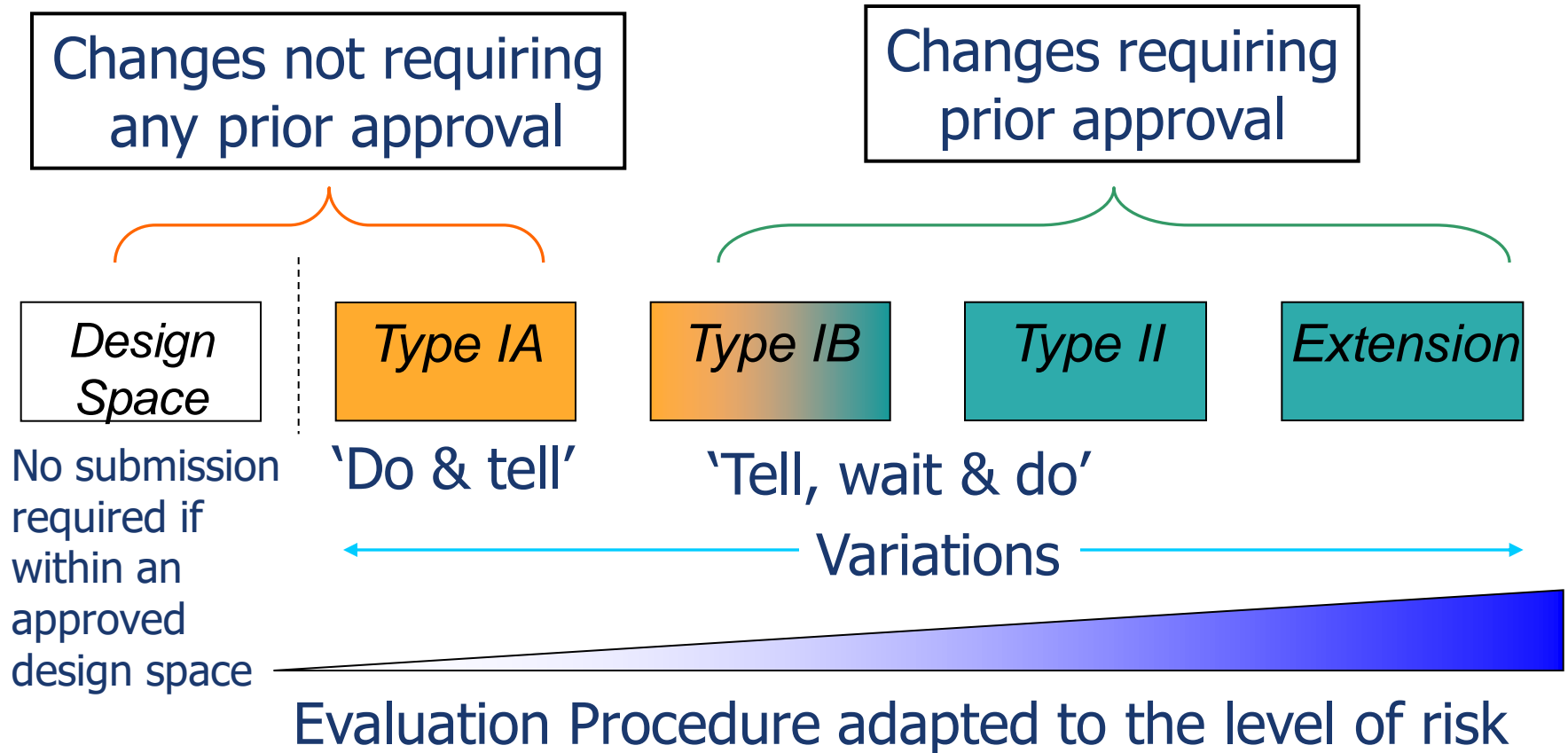
Within 90 days (2 November 2012)

Within 12 months (4 August 2013) – Purely National

Regulation applied from 1 January 2010 - CP and MRP/DC products only (optionally NAP: also in Italy)

Updated Regulation has applied from 4 August 2013 – purely National (mandatory for all MS)

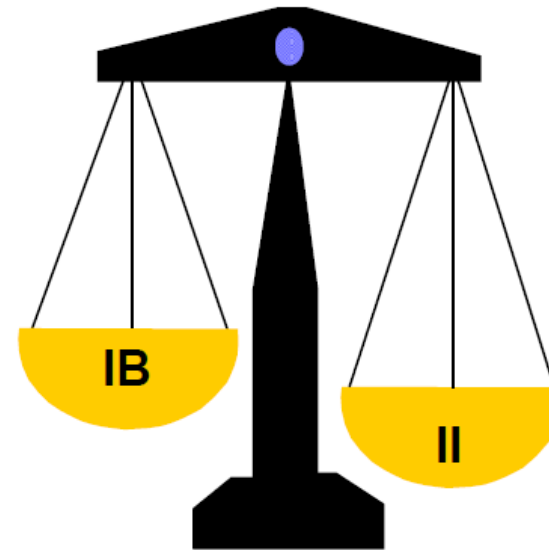
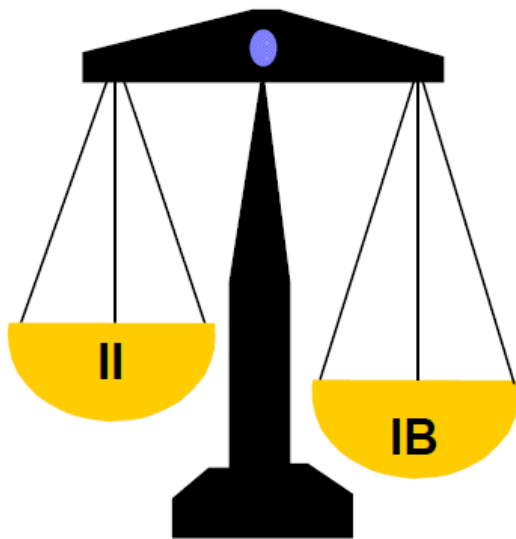
Summary - Types of Variations



Regulation - Classification Rules

- Type IA and Type II pre-defined (high-level) in Annex II
- Extensions pre-defined in Annex I
- Unlisted variations = Type IB by default, with option for
 - MAH to submit as Type II
 - Competent Authority to require Type II at validation (safeguard-clause)
- Because of the Type IB default, guideline needs to cover all types of changes, including admin, quality, clinical, pharmacovigilance etc.

Things to consider by applicant before submitting a “Type IB default” change as  **MHRA** either Type IB or Type II ?



- Complexity of change
- Urgency – time to approval
- Confidence in supporting package/risk
- Timescale for response (IB (30 days),not negotiable)

Classification Guideline (key document)



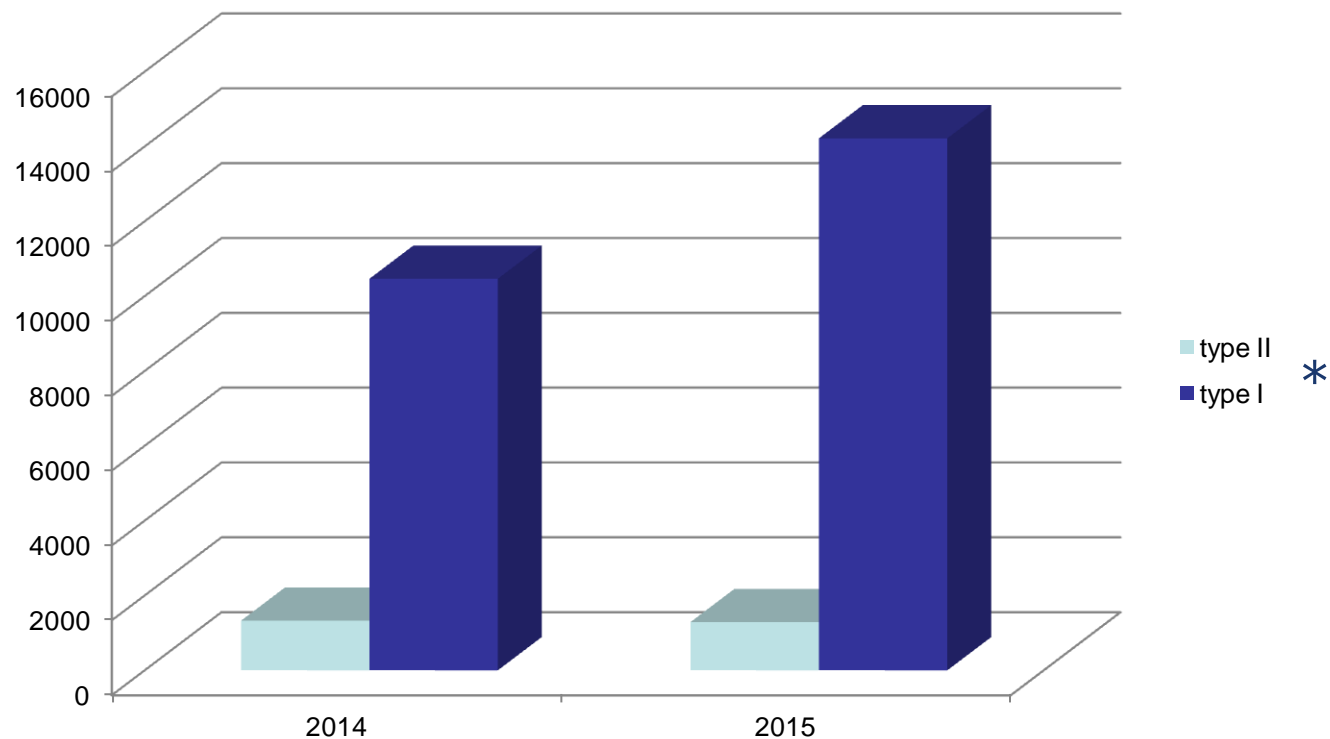
Brussels, 16.05.2013
C (2013) 2804

Guidelines

of 16.05.2013

on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

Type I and type II variations submitted: an overview in Italy



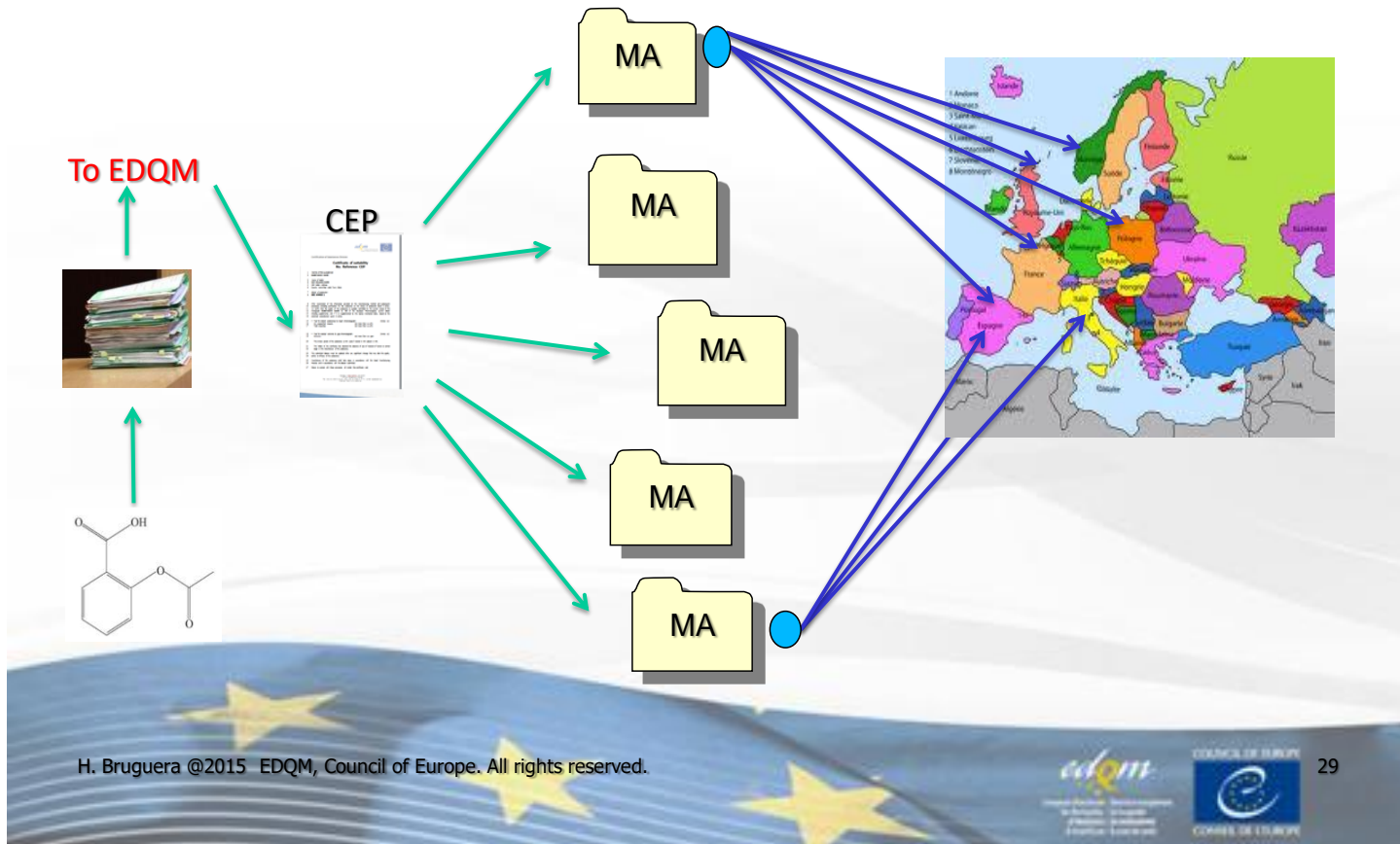
*the reported values (aggregate for national and MR/DC procedures) include also grouping and WS procedures

Esempio: impatto sulle variazioni all'AIC

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

an example of a “simple” type IA variation, where MAHs often do not consider the possibility that some relevant aspects (i.e. micronization, particle-size distribution, dilution, potential viral safety, sterilization) are not covered by CEP procedure and therefore other variations could be necessary to add the new API manufacturer into the Dossier.

CEP



CEP and Module 3

- Retest period is optional
 - If mentioned on the CEP, stability data have been assessed
 - If NOT mentioned => stab data not assessed. Either the substance is tested just before use, or stability data may be submitted in the Marketing Application.
- Sterility: IF mentioned in a subtitle
 - The validation of the sterilisation process has been submitted and assessed
 - This is mentioned on the CEP
 - The site is under a systematic inspection programme
 - Anyway, sterilisation information should be included in the Marketing Application

CEP and Module 3

- Grades (eg. Micronised) are optional
 - If approved, mentioned as subtitle + specification + method
 - If NOT mentioned on the CEP => not assessed. May be submitted in the Marketing Application
- Polymorphism:
 - Some substances show polymorphism. Often mentioned in the monograph
 - If the company claims a specific form: mentioned as subtitle + specification + method
 - If NOT mentioned on the CEP => not assessed. To be checked in the Marketing Application

What may be covered (or not)

- Production Section
 - In some monographs
 - Compliance must be ensured, but generally not by a routine test
 - For a chemical test: assessed at the Certification level
 - For criteria related to viral safety, etc, NOT assessed at the Certification level
- Use of materials of animal or human origin:
 - For information to users and authorities.
- Compliance of individual batches are not covered by a CEP and batch data are needed

What should be addressed at the level of the MAA ?

- EDQM assessment is performed taking into account the 'general'/common use of the substance,
- specific uses should be addressed at the level of the MAA
- And a CEP may not address all parameters relevant for the specific use in the finished product e.g. physico-chemical characteristics, Production section, stability data for a retest period (only if absent on CEP)....
additional data needed

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

Examples (where specific details are given):



Certification of Substances Division



Certificate of suitability No. R0-CEP

- 1 *Name of the substance:*
- 2 **AMOXICILLIN SODIUM**
- 3 **Sterile**
- 4 *Name of holder:*

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

Examples (where specific details are given):

- 31 The re-test period of the substance is 2 years if stored in depyrogenated aluminium canister
32 sealed with chlorobutyl rubber stopper and with aluminium tear off seal.
- 33 The substance is sterile and shall comply with the test for sterility (2.6.1.) of the European
34 Pharmacopoeia. The method used for sterilisation is a sterile filtration and the sterilisation
35 process has been assessed and approved.

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

Examples (where specific details are given):



Certification of Substances Division



Certificate of suitability No. R0-CEP

- 1 *Name of the substance:*
- 2 **AMOXICILLIN TRIHYDRATE**
- 3 **Compacted**
- 4 *Name of holder:*

32	—	Test for particle size	(Annex 3)
33		0% of particles	≥ 850 µm (20 mesh)
34		not less than 75% of particles	< 850 µm and > 180 µm (20-80 mesh)
35		not more than 25% of particles	≤ 180 µm (80 mesh)

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

Examples (where some details are missing):

- In case the re-test period is not stated in the CEP and MAH wants to include a re-test period for the API: grouping (IB) of B.III.1.a Submission of a new or updated European Pharmacopoeial Certificate of Suitability to the relevant Ph. Eur. Monograph (active substance, IA) and B.I.d.1.a.4 Change in the re-test period/storage period (or storage conditions) of the active substance where no Ph. Eur. Certificate of Suitability covering the retest period is part of the approved dossier: Extension or introduction of a re-test period/storage period supported by real time data (IB).

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. certificate of suitability or deletion of Ph. Eur. certificate of suitability: For an active substance For a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance For an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) European Pharmacopoeial Certificate of Suitability to the relevant Ph. Eur. Monograph.			
1. New certificate from an already approved manufacturer	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Updated certificate from an already approved manufacturer	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. New certificate from a new manufacturer (replacement or addition)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

Conditions

1. The finished product release and end of shelf life specifications remain the same.
2. Unchanged (excluding tightening) additional (to Ph. Eur.) specifications for impurities (excluding residual solvents, provided they are in compliance with ICH/VICH) and product specific requirements (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.
3. The manufacturing process of the active substance, starting material/reagent/intermediate does not include the use of materials of human or animal origin for which an assessment of viral safety data is required.
4. For active substance only, it will be tested immediately prior to use if no retest period is included in the Ph. Eur. Certificate of Suitability or if data to support a retest period is not already provided in the dossier.
5. The active substance/starting material/reagent/intermediate/excipient is not sterile.

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

Examples:

- Micronization [and particle-size distribution] or sterilization: grouping of B.III.1.a Submission of a new or updated European Pharmacopoeial Certificate of Suitability to the relevant Ph. Eur. Monograph (active substance, IB if condition 2 or 5 is not met) and what?

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of suitability

B.I ACTIVE SUBSTANCE

B.I.a) Manufacture

B.I.a.1 Change in the manufacturer of a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control testing sites) of the active substance, where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is part of the approved dossier	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
h) Addition of an alternative sterilisation site for the active substance using a Ph.Eur. method		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Introduction of a new site of micronisation	2, 5	1, 4, 5, 6	IA

5. The particle size specification of the active substance and the corresponding analytical method remain the same.

micronization

declaration by the Qualified Person (QP) of each of the manufacturing authorisation holders listed in the application as responsible for batch release. These declarations should state that the active substance manufacturer(s) referred to in the application operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials. A single declaration may be acceptable under certain circumstances - see the note under variation no. B.II.b.1.

sterilization

8. Proof that the proposed site is appropriately authorised for the pharmaceutical form or product or manufacturing operation concerned, i.e.:

For a manufacturing site within the EU/EEA: a copy of the current manufacturing authorisation. A reference to the EudraGMP database will suffice.

For a manufacturing site outside the EU/EEA where an operational GMP mutual recognition agreement (MRA) exists between the country concerned and the EU: a GMP certificate issued within the last 3 years by the relevant competent authority.

For a manufacturing site outside the EU/EEA where no such mutual recognition agreement exists: a GMP certificate issued within the last 3 years by an inspection service of one of the Member States of the EU/EEA. A reference to the EudraGMP database will suffice.

particle-size distribution (when relevant)

- In case it is necessary to set or modify particle-size specification:

B.I.b) Control of active substance

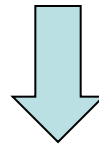
B.I.b.1 Change in the specification parameters and/or limits of an active substance, starting material / intermediate / reagent used in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Tightening of specification limits for medicinal products subject to Official Control Authority Batch Release	1, 2, 3, 4	1, 2	IAIN
b) Tightening of specification limits	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Addition of a new specification parameter to the specification with its corresponding test method	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Deletion of a non-significant specification parameter (e.g. deletion of an obsolete parameter)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Deletion of a specification parameter which may have a significant effect on the overall quality of the active substance and/or the finished product			II
f) Change outside the approved specifications limits range for the active substance			II

- Where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch containing the active substance complying with the current and proposed specification. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. certificate of suitability or deletion of Ph. Eur. certificate of suitability: For an active substance For a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance For an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) European Pharmacopoeial Certificate of Suitability to the relevant Ph. Eur. Monograph.			
1. New certificate from an already approved manufacturer	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Updated certificate from an already approved manufacturer	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. New certificate from a new manufacturer (replacement or addition)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}

Pay particular attention to the new condition n. 11

11. If the active substance is a not a sterile substance but is to be used in a sterile medicinal product then according to the CEP it must not use water during the last steps of the synthesis or if it does the active substance must also be claimed to be free from bacterial endotoxins.



5. New certificate for a non-sterile active substance that is to be used in a sterile medicinal product, where water is used in the last steps of the synthesis and the material is not claimed to be endotoxin free

1, 2, 3, 4, 5, 6

IB

6. Suitable evidence to confirm compliance of the water used in the final steps of the synthesis of the active substance with the corresponding requirements on quality of water for pharmaceutical use.

key document: QP declaration



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 May 2014
EMA/196292/2014
Compliance and Inspections Department

Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template"

QP Declaration Template

- QP Declaration Template and Guidance were published in May 2014
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167852.pdf
- http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500167853





QP Declaration Template

QP Declaration Template and Guidance useful to:

- harmonize the format for the declaration
- prevent questions during assessment
- enhance the efficiency of the regulatory process
- provide clear requirements

The template is not mandatory; but if not used the same information is necessary

21 May 2014
 EMA/334808/2014
 Compliance and
 Inspections
 Department

Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template"

Reference Number _____

PART A: Concerned active substance manufacturing sites

Name of Active Substance:

Name and Address of Active Substance Manufacturing Site ^{1,2}	Manufacturing Operation / Activity ³

1. List each site involved in the synthesis of the active substance beginning with the introduction of the designated active substance starting material, include intermediate manufacturing sites / part-processing sites.
2. State the site name and address in detail, including the building numbers (if applicable).
3. For example – Full or partial manufacture of the active substance, micronisation.

PART B: Manufacturing / Importer Authorisation Holder(s) (MIAHs) to which this QP declaration applies

This QP declaration is applicable to the following registered MIAH(s), that use the active substance as a starting material and/or is responsible for QP certification of the finished batch of a human or veterinary medicinal product, where the active substance is registered as a starting material and is manufactured at the sites listed in Part A:

MIAH Site	MIAH Number	Manufacturing Activity

“This declaration is made on behalf of all the involved QPs named on the relevant MIAH(s) specified in Part B’

PART C: Basis of QP Declaration of GMP Compliance

Please tick section (i), complete the table in section (ii) and, if applicable, add the supplementary supporting information to section (iii).

(i) **On-site audit of the active substance manufacturer(s)**

(ii) **Audit(s) of the active substance manufactured at the site(s) listed in PART A has/have been completed either by the MIAH(s) listed below or by a third party auditing body(ies) i.e. contract acceptor(s) on behalf of the MIAHs i.e. contract giver(s) as listed:**

MIAH Site (or contract giver)	Auditing body (contract acceptor)	Site audited	Date of audit ⁴

⁴ Justification should be provided if the date of last audit exceeds 3 years

"In the case of third party audit(s), I have evaluated each of the named contract acceptor(s) given in Part C and that technical contractual arrangements are in place and that any measures taken by the contract giver(s) are documented e.g. signed undertakings by the auditor(s)."

QP Declaration highlights

- QP declaration is mandatory for any Marketing Authorization to confirm that the API is manufactured in accordance with GMP
- A QP declaration is signed by the QP working for the manufacturing and/or importing site located in EEA
- It is generally based upon an on site audit of the active substance manufacturer(s)
"Off-site" audit as exceptional case (e.g. atypical API , travel difficulties)
- The outcome of the audit confirms that the manufacturing complies with the principles and guidelines of GMP

QP declaration highlights

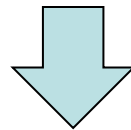
- It should be based on an on-site audit of the API manufacturer:
 - The auditor may be a third party contractor (written agreement)
 - Suitably trained and experienced person(s)
 - The audit cannot be replaced by GMP certificates from a relevant competent authority

- When more than one holder of a Manufacture/importation authorization is involved, it may be acceptable to provide a single declaration signed by one QP, provided that:
 - it is signed on behalf of all the involved QPs
 - the arrangements are covered by a technical agreement

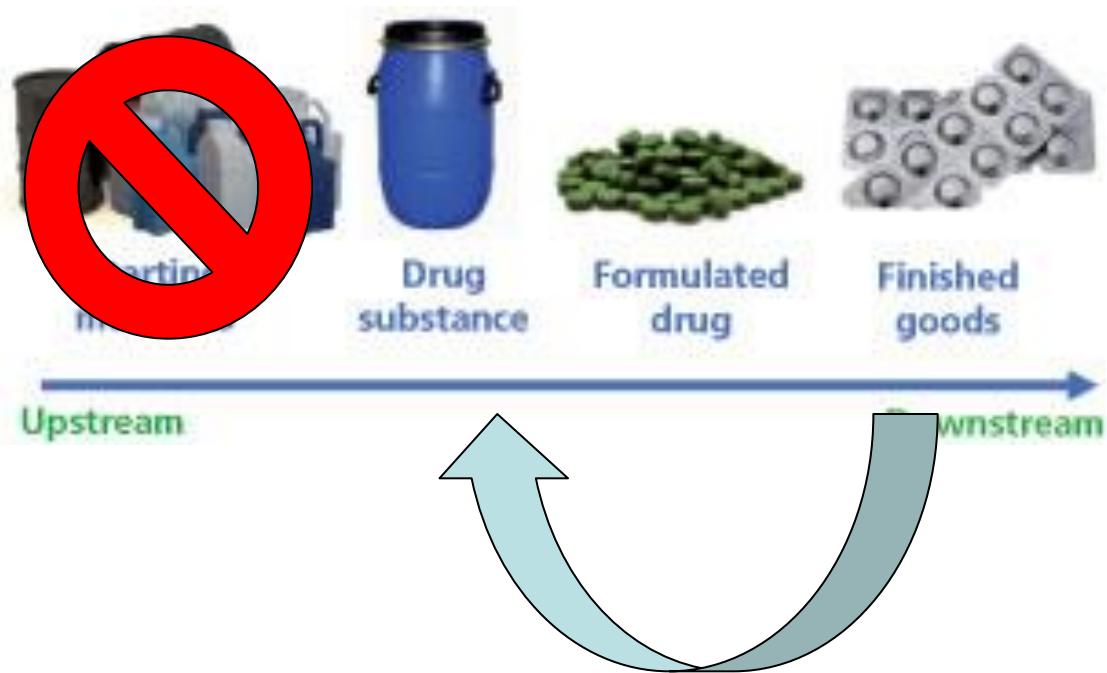
QP Declaration and Marketing Authorizations

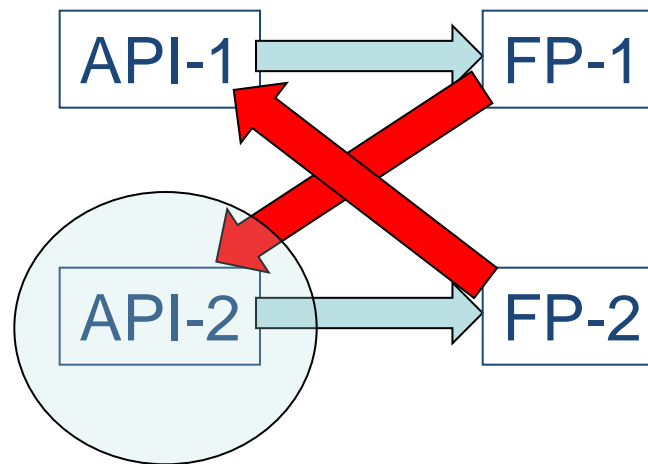
Requested for:

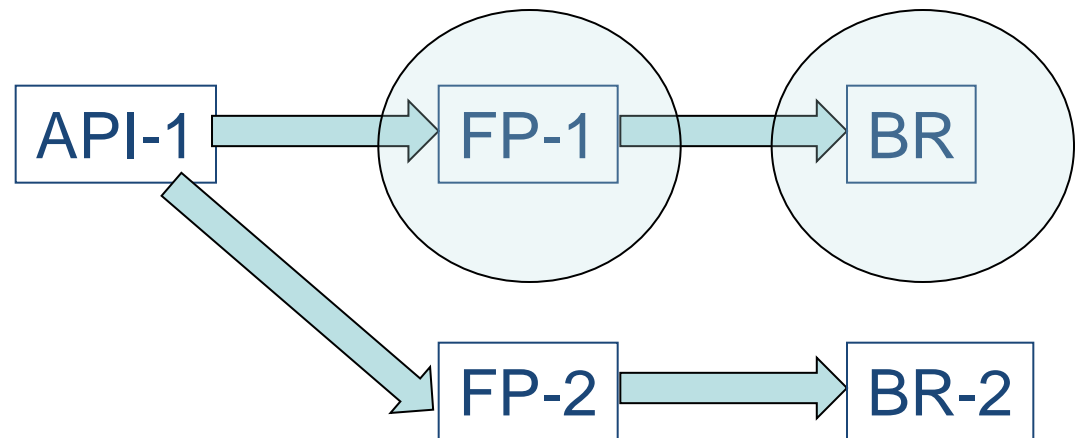
- All new MA applications
- All MA renewals
- Relevant variations
 - Addition or replacement of API manufacturer
 - Addition or replacement of finished product manufacturing site
 - Addition or replacement of the Batch Release site

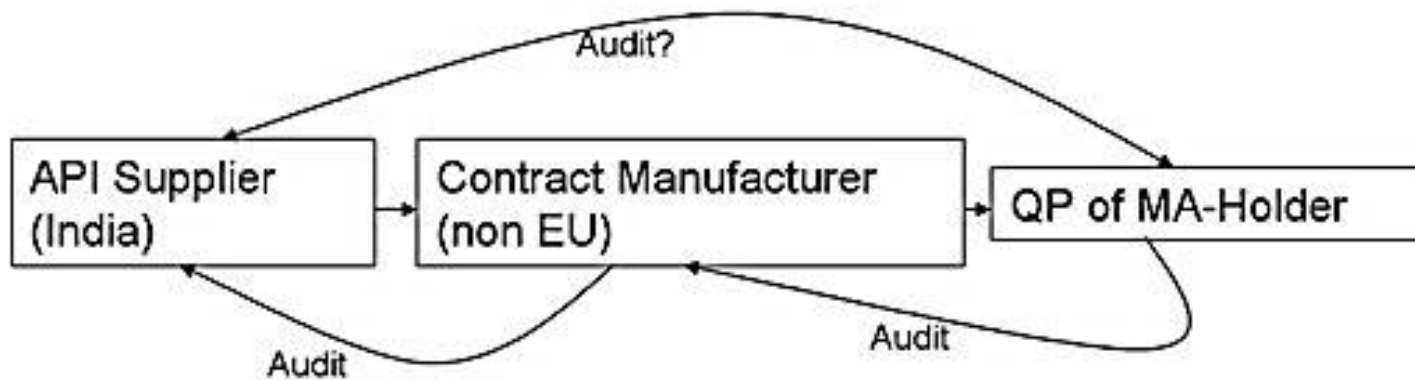


Irrespective of API data submission – CEP, ASMF or 3.2.S.











Un ringraziamento particolare a
Eugenia Cogliandro per il supporto
formativo e per le slides e alla
prof.ssa Carla Caramella per l'invito.

A voi GRAZIE per l'attenzione!

... ci sono domande?



CONTACTS

Dr. Marco Franceschin

Ufficio Procedure Post Autorizzative
Medicinal Products Authorization Dept.

Italian Medicines Agency

Via del Tritone, 181 - 00187 Roma

m.franceschin@aifa.gov.it

w w w . a i f a . g o v . i t

