

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]*

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 alla 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 alla produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica non ancora registrate.

- Per le seguenti sostanze attive per sperimentazione clinica di fase II, III o per studi di bioequivalenza dichiara di aver completato le attività di verifica di cleaning
- Per le seguenti sostanze attive ad uso commerciale dichiara di aver completato le attività di convalida di processo.

Ne chiede pertanto 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, anche ad uso

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

sperimentale, per le quali la ditta non è registrata alla produzione.

SOSTANZE ATTIVE	REQUISITO SPECIALE

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

DICHIARA INOLTRE

- che trattasi di:
 - ✓ Fasi di produzione già registrate SI NO
 - ✓ Nuova linea SI NO
 - ✓ Nuovo Reparto SI NO
 - ✓ Nuovi Equipment SI NO
 - ✓ Sostanze Attive già registrate SI NO
 - ✓ Requisito speciale già registrato SI NO
 - ✓ Impianto produttivo dedicato SI 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 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 se ne intende richiedere 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 Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime 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	
Indirizzo PEC	
Ultimo Atto autorizzativo/registrativo rilasciato da AIFA (numero e data di rilascio)	
Data ultima ispezione GMP AIFA	
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	

Solo nel "CASO B" fornire anche le informazioni sottostanti

<ul style="list-style-type: none"> Per le sostanze attive per sperimentazione clinica di fase II, III e per studi di bioequivalenza 	
<p>Nel caso di reparti/linee non dedicate indicare:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Elenco delle Sostanze Attive con eventuali requisiti speciali prodotte sulla stessa linea Summary report del risk assessment sottoscritto dalla Persona Qualificata attestante la valutazione dell'impatto della nuova produzione su quelle già registrate/autorizzate: il documento dovrà contenere anche una valutazione sull'eventuale requisito speciale da applicare alla nuova sostanza attiva
<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 della verifica delle attività di cleaning Esito positivo delle attività di training del personale
<p>Fase di sperimentazione clinica per la quale si intende utilizzare la sostanza attiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fase II Fase III Studi di bioequivalenza
<p>ASMF</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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
<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>	<ul style="list-style-type: none">

ELENCO DEI LOTTI PRODOTTI	DATA DI PRODUZIONE	QUANTITÀ PRODOTTA
<ul style="list-style-type: none"> Per le sostanze attive per uso commerciale 		
<p>Nel caso di reparti/linee non dedicate indicare:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Elenco delle Sostanze Attive con eventuali requisiti speciali prodotte sulla stessa linea Summary report del risk assessment sottoscritto dalla Persona Qualificata attestante la valutazione dell’impatto della nuova produzione su quelle già Autorizzate/Registrate; il documento dovrà contenere anche una valutazione sull’eventuale requisito speciale da applicare alla nuova sostanza attiva 	
<p>Predisporre un documento sottoscritto dalla Persona Qualificata attestante le seguenti informazioni ed 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 Esito positivo delle attività di training del personale 	
<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>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] 	

Produzione media annua stimata per la sostanza attiva oggetto di registrazione		
ELENCO DEI LOTTI PRODOTTI AI FINI DELLA CONVALIDA DI PROCESSO	DATA DI PRODUZIONE	QUANTITÀ PRODOTTA

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 se l'API è per sperimentazione clinica di fase II, fase III e/o per studi di bioequivalenza
- b) Indicare se è escluso il rilascio finale della Sostanza Attiva (N.B.: se non diversamente specificato, l'autorizzazione alla produzione include anche il rilascio)
- c) 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
- Altre sostanze altamente sensibilizzanti
- Organismi patogeni (livello di biosicurezza 3 o 4)
- Altro: Antibiotici B-lattamici: Penemi, Carbacefemi, Monobattami
- Altro: Citotossici
- Altro: Ormoni o sostanze ad attività ormonale
- Altro: Highly potent
- Altro: Highly toxic
- Altro: specificare (testo libero)