

ISTANZA DI AUTORIZZAZIONE PER L'ATTIVAZIONE DI UNA NUOVA LINEA DI PRODUZIONE E/O NUOVI REPARTI E/O NUOVI EQUIPMENT PER LA PRODUZIONE DI SOSTANZE ATTIVE STERILI E/O DI ORIGINE BIOLOGICA (Artt. 50, comma 5, e 52-bis, comma 1, 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 ATTIVAZIONE NUOVA LINEA DI PRODUZIONE E/O NUOVI REPARTI E/O DI NUOVI EQUIPMENT PER LA PRODUZIONE DI SOSTANZE ATTIVE STERILI E/O DI ORIGINE BIOLOGICA (Artt. 50, comma 5, e 52-bis, comma 1, 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:

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

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.

veridicità del contenuto della dichiarazione, il dichiarante decade dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato sulla base della dichiarazione non veritiera;

CHIEDE

ai sensi dell'art. 50, comma 5, in combinato disposto all'art. 52-bis, comma 1, del Decreto Legislativo 219/2006

[caso A]

L'autorizzazione per l'attivazione di una nuova linea di produzione e/o nuovi reparti e/o nuovi equipment destinati alla produzione di Sostanze Attive sterili e/o di origine biologica già autorizzate con Determinazione AIFA N.⁴ _____:

[Caso B]

L'autorizzazione per l'attivazione di una nuova linea di produzione e/o nuovi reparti e/o nuovi equipment destinati alla produzione di Sostanze Attive sterili e/o di origine biologica non ancora autorizzate e:

- 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 l'estensione dell'autorizzazione 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 sterili e/o di origine biologica per le quali la ditta non è autorizzata alla produzione ma per le quali ha completato le attività di convalida di processo e ne richiede autorizzazione 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 :

- | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ✓ | Requisito speciale già autorizzato | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Fasi di produzione già autorizzate | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Nuova linea | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Nuovo Reparto | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |

- | | | | |
|---|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ✓ | Nuovi Equipment | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| ✓ | Sostanze Attive già autorizzate | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |

- i lotti prodotti ai fini della convalida non saranno rilasciati per il mercato prima dell'autorizzazione emessa da AIFA
- di aver effettuato il training al personale e di aver aggiornato il SMF e il VMP.

Si allega la seguente documentazione:

1. Rapporto sintetico di valutazione del rischio, sottoscritto dalla Persona Qualificata, che analizzi l'impatto delle attività oggetto di modifica sulle concomitanti attività di cantiere;
2. Documentazione fotografica ante e post operam;
3. Lay-out ante e post operam indicante flussi di personale/materiali;
4. Change control relativo alla gestione della modifica;
5. Documentazione a supporto delle attività di qualifica/convalida eseguite;
6. Elenco delle POS aggiornate e/o di nuova stesura e evidenza del training svolto al personale coinvolto;
7. Programmazione dettagliata delle attività effettuate e/o da effettuare;
8. Attestazione del versamento.⁵

[Solo nel caso B: Se la modifica "essenziale" oggetto dell'istanza comporta anche la produzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica per le quali la ditta non è autorizzata alla produzione ma per le quali ha completato le attività di convalida di processo e ne richiede l'autorizzazione alla produzione]

9. Allegato 1 al presente modulo, compilato in ogni sua parte (vedere "Istruzioni per la compilazione dell'Allegato1");
10. Report della convalida di processo su tre lotti standard;
11. Report della convalida di cleaning delle linee di produzione;
12. Risk Assessment sottoscritto dalla Persona Qualificata attestante la valutazione dell'impatto della nuova produzione e dell'eventuale nuovo requisito speciale su quelle già autorizzate
13. Dichiarazione da parte della Persona Qualificata dell'avvenuto deposito dell'ASMF e della conformità del processo produttivo a quanto dichiarato nell'ASMF depositato in AIFA;
14. Flow sheet di processo e dimensioni del lotto standard;
15. Report di convalida della filtrazione sterilizzante e della convalida di produzione in asepsi *[se trattasi di sostanze attive sterili]*;
16. Dichiarazione da parte della Persona Qualificata attestante la valutazione sulla sicurezza virale *[se trattasi di sostanze attive di origine biologica]*.

[Solo nel caso B: Se la modifica "essenziale" oggetto dell'istanza comporta anche la produzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica per sperimentazione clinica per le quali la ditta non è autorizzata alla produzione e ne richiede l'autorizzazione alla produzione]

17. Attestazione deposito ASMF, se disponibile, aggiornato in funzione delle conoscenze sulla sostanza attiva secondo la linea guida CHMP/QWP/185401/2004;
18. Fase di sperimentazione clinica per la quale si intende utilizzare la sostanza attiva *[Fase II, Fase III, studi di bioequivalenza]*
19. Dati relativi alla pulizia delle linee di produzione su almeno un lotto;
20. Individuazione delle linee di produzione e apparecchiature indicando per gli impianti multiporpose le ulteriori sostanze attive prodotte;

⁵ 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 da "Sistema Versamento Tariffe" sul sito istituzionale AIFA.

21. Risk Assessment sottoscritto dalla Persona Qualificata attestante la valutazione dell'impatto della nuova produzione e dell'eventuale nuovo requisito speciale su quelle già autorizzate
22. Flow sheet di processo, dimensioni del lotto standard e specifiche di rilascio;
23. Site Master File aggiornato che includa e evidenzi eventuali modifiche apportate a strutture, impianti e/o a processi di produzione già autorizzati;
24. Report di convalida della filtrazione sterilizzante e della convalida di produzione in asepsi [*se trattasi di sostanze attive sterili*];
25. Dichiarazione da parte della Persona Qualificata attestante la valutazione sulla sicurezza virale [*se trattasi di sostanze attive di origine biologica*];
26. Allegato 1 al presente modulo, compilato in ogni sua parte (vedere "Istruzioni per la compilazione dell'Allegato1").

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.

Il sottoscrittore si impegna a rendere disponibile a richiesta, ed in ogni caso al momento dell'ispezione, che AIFA potrà effettuare presso l'Officina, la necessaria documentazione tecnica concernente la validazione degli impianti e dei relativi processi produttivi.

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.

ALLEGATO 1: Modello di Autorizzazione – Sezione 1 – Attività di produzione

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 libero)
F	Controlli di qualità
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Controlli chimico / fisici 2. 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 dell'Allegato 1"

Istruzioni per la compilazione dell'Allegato 1

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)