



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

*Ufficio Autorizzazioni all'immissione in Commercio*

**Medicinali Omeopatici:**

**Informazioni da riportare nel Modulo 3 del CTD del dossier dei  
medicinali omeopatici:**

**Conclusione dei lavori del *Sottogruppo Qualità*  
del *Tavolo di Lavoro Tecnico* presso l'*Agenzia Italiana del*  
*Farmaco (determinazione del 03 luglio 2007)***

Rev 0

## **MODULO 3:**

### **QUALITA'**

# **INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE PER MEDICINALI OMEOPATICI**

Il presente modulo deve fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.

Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le operazioni e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.

In omeopatia, le sostanze attive possono essere sia il/i materiale/i di partenza<sup>1</sup> o le sue diluizioni, mentre il materiale di partenza per preparazione omeopatiche può essere o il materiale di partenza stesso o il lavorato.

Il materiale di partenza è generalmente costituito da: una tintura madre o un macerato glicerico nel caso di materie prime di origine vegetale o animale o umana, o la sostanza stessa nel caso di materie prime di origine chimica o minerale.

Pertanto i prodotti medicinali omeopatici possono contenere un grande numero di sostanze attive omeopatiche o una combinazione di sostanze attive di origine biologica, chimica o minerale e vegetale. Inoltre il medicinale omeopatico può essere sia la stessa sostanza attiva confezionata oppure ulteriormente diluita/lavorata.

Pertanto le informazioni sulla "Drug substance" (modulo **3.2.S**) del dossier di registrazione, relative alle sostanze attive, comprendono sia il materiale di partenza per preparazioni omeopatiche, incluse le materie prime, che eventuali intermedi fino alla diluizione finale (o triturazione in caso di diluizioni solide). Mentre la sezione del dossier sul "Drug product" (modulo **3.2.P**) comprende informazioni sul medicinale omeopatico finito.

I principi delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) devono essere applicati a tutte le operazioni che richiedono un'autorizzazione riferita all'art. 50 del D. L.vo 219/06 (art. 40 della direttiva 2001/83/CE).

Tutte le procedure analitiche e i metodi utilizzati per fabbricare e controllare la sostanza attiva e il medicinale finito presenti nelle diverse sezioni del dossier devono essere descritte in modo sufficientemente dettagliato, affinché sia possibile la riproduzione di test di controllo, se necessario, (ad esempio da un laboratorio ufficiale) su richiesta delle autorità competenti.

Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati. Devono essere presentati i risultati degli studi di convalida. Qualora le procedure per l'effettuazione dei test siano già incluse nella Farmacopea Europea, in ognuna delle sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

Il contenuto delle diverse sezioni del presente modulo deve essere elaborato considerando tutte le linee guida pubblicate a livello comunitario da HMPWG o CHMP/ICH presenti sui siti internet dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>, dei Capi di Agenzie (Head of Medicines Agencies –HMA) <http://www.hma.eu/79.html> e nel Notice to Applicants [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm).

<sup>1</sup> Denominati anche "ceppi omeopatici". In inglese il termine è "stocks" mentre in francese è "souches".

Si ricorda che è responsabilità del richiedente assicurare il rispetto di tutta la legislazione rilevante e le linee guida pertinenti per la preparazione di ciascuna parte del dossier.

Inoltre, in mancanza di linee guida specifiche per i prodotti omeopatici di origine botanica elaborate da CHMP/HMPWG, devono essere considerate le linee guida CHMP e dal Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) per “herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products” se applicabile.

Tutte le monografie specifiche, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea Europea devono essere applicate nelle sezioni pertinenti. In mancanza di riferimenti alla Farmacopea Europea sia per le singole monografie sia per i capitoli generali, deve essere presente il riferimento alla Farmacopea Nazionale di uno Stato Membro. Qualora le materie prime e i materiali sussidiari, la/e sostanza/e attiva/e o l'/gli eccipienti/i non siano descritti né nella Farmacopea Europea, né in una Farmacopea Nazionale, può essere utilizzato il riferimento alla monografia della Farmacopea di un paese terzo. In tali casi il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi contenute nella monografia e dalla traduzione giurata.

Qualora la sostanza attiva e/o una materia prima e/o un materiale di partenza e/o un materiale sussidiario o l'/gli eccipienti/i siano oggetto di una monografia della Farmacopea Europea, il richiedente può chiedere un certificato d'idoneità, (CEP - Certificate of Suitability), che, se viene rilasciato dalla Direzione Europea della Qualità dei Medicinali (EDQM), deve essere presentato nella sezione pertinente del presente modulo. Tali certificati di idoneità alla monografia della Farmacopea Europea possono sostituire i dati pertinenti delle sezioni corrispondenti descritte nel presente modulo. Il produttore garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del CEP da parte dell'EDQM.

Una copia completa del Certificate of Suitability (compresi gli allegati) deve essere fornita nell'allegato 6.10 dell'application form nel Modulo 1 e nel Modulo 3R.

Devono essere prese, inoltre, misure specifiche a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (materiali ottenuti da ruminanti): in ciascuna fase del processo di fabbricazione il richiedente deve dimostrare che le materie impiegate sono conformi ai principi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea.

La conformità di tali principi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea Europea rilasciato dall'EDQM oppure dati scientifici che dimostrino tale idoneità.

Quanto agli agenti avventizi, occorre presentare informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi, non virali o virali, in accordo con le indicazioni riportate nei corrispondenti orientamenti/linee guida, nonché nella monografia generale e nel capitolo generale pertinenti della Farmacopea Europea.

Tutti gli impianti e le attrezzature speciali, che possono essere impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo del medicinale, devono essere oggetto di una descrizione adeguata.

Nel caso di una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della stessa o il richiedente possono stabilire che (a) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione, (b) il controllo di qualità nel corso della fabbricazione, e (c) la convalida del processo siano forniti in documento separato direttamente alle autorità competenti dal fabbricante della sostanza attiva come master file della sostanza attiva (DMF). In questo caso tuttavia il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale.

Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente di garantire la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Tutti i documenti e le precisazioni riguardanti l'eventuale domanda di

modifica devono essere sottoposti alle autorità competenti; tali documenti e precisazioni vengono anche forniti al richiedente se essi riguardano la parte aperta del master file (open part – DMF).

L'impostazione generale del modulo 3 è la seguente:

### **Formato e presentazione**

3.1 Indice

3.2 Insieme dei dati

### **3.2.S Sostanza attiva**

### **3.2.P Medicinale finito**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi individuati di seguito.

### **3.2.S. Sostanza/e attiva/e**

Nel caso in cui il medicinale è costituito da più di una sostanza attiva, le informazioni relative alla parte "S" devono essere fornite in maniera completa per ciascuna sostanza.

#### **3.2.S.1 Informazioni generali**

Per i medicinali omeopatici nella parte 3.2.S devono essere fornite informazioni sulle sostanze attive, materiali di partenza per preparazioni omeopatiche, diluizioni intermedie e/o triturazioni e diluizioni finali da incorporare nel medicinale finito, cioè su tutto ciò che viene utilizzato compresi i materiali sussidiari e intermedi.

##### **3.2.S.1.1 Nomenclatura**

Deve essere fornita la definizione del materiale di partenza ed il nome omeopatico.

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere conforme al titolo latino della Farmacopea Europea o, in sua assenza, di Farmacopea Ufficiale utilizzata in uno Stato Membro.

Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascun Stato Membro.

Per le sostanze di origine chimica la denominazione comune internazionale (INN: International Non-proprietary Name) raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione.

Per materiali di partenza di origine vegetale per esempio:

- Nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore) e chemotipo (dove applicabile)
- Stato (fresco o secco) e parte/i della pianta
- Altri nomi (sinonimi)/ nomi omeopatici/nomi latini
- Riferimenti alla procedure omeopatica di preparazione
- Descrizione dei veicoli usati.

##### **3.2.S.1.2 Struttura**

##### **3.2.S.1.3 Proprietà generali**

### **3.2.S.2 Produzione**

#### **3.2.S.2.1 Produttore/i**

Devono essere inseriti nome, indirizzo, e responsabilità di ogni produttore, incluso il produttore di materiale/i di partenza, diluizione/i e/o triturazione/i oltre ai fornitori, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella produzione/raccolta e nei controlli.

### **3.2.S.2.2 Descrizione del processo di fabbricazione e dei processi di controllo**

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Devono essere esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Se sono necessarie diluizioni intermedie, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenute nella pertinente monografia della Farmacopea Europea, o in sua assenza, in una Farmacopea Ufficiale di uno Stato Membro.

Deve essere presentata una descrizione narrativa del processo di produzione comprensiva includendo tutti i quantitativi di materie prime utilizzate, solventi/ veicoli, reagenti, step critici e controlli effettuati.

Inoltre deve essere inserito anche un diagramma di flusso relativo al processo di produzione descritto.

### **3.2.S.2.3 Controllo dei materiali**

Devono essere presentate le informazioni sulle materie prime, solventi/reagenti o veicoli utilizzati per la preparazione del materiale di partenza per preparazioni omeopatiche e della diluizione finale utilizzata.

### **3.2.S.2.4 Controllo degli step critici e intermedi**

Devono essere opportunamente inseriti prove e criteri di accettazione utilizzati in tutte le fasi critiche, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi.

### **3.2.S.2.5 Convalida e/o valutazione del processo di produzione**

Devono essere inseriti dati sulla convalida di processo e/o sugli studi di valutazione relativi alle fasi critiche.

### **3.2.S.2.6 Sviluppo del processo di produzione**

## **3.2.S.3 Caratterizzazione**

### **3.2.S.3.1 Spiegazione della struttura e altre caratteristiche**

### **3.2.S.3.2 Impurezze**

### **3.2.S.4 Controllo della sostanza attiva**

Devono essere presentate informazioni particolareggiate sulle specifiche utilizzate per il controllo routinario della/e sostanza/e attiva/e, la giustificazione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella Farmacopea Europea, in ognuna della sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografie/e e al/ai capitoli generale/i.

Se possibile, va effettuato un test in presenza di componenti tossiche e se l'elevato grado di diluizione impedisce di controllare la qualità nella diluizione finale.

Devono essere presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo (se applicabile).

### **3.2.S.4.1 Specifiche**

**3.2.S.4.2 Procedure analitiche**

Devono essere fornite le procedure analitiche utilizzate per il controllo della/e materia/e prima/e, del/i materiale/i di partenza e della diluizione finale.

**3.2.S.4.3 Convalida delle procedure analitiche**

Devono essere fornite informazioni sulla convalida analitica, ivi compresi i dati sperimentali delle procedure di analisi usate per testare la/e materia/e prima/e, il/i materiale/i di partenza e la diluizione finale.

**3.2.S.4.4 Analisi dei lotti**

Devono essere presentati la descrizione dei lotti e i risultati delle analisi dei lotti.

**3.2.S.4.5 Giustificazione delle specifiche**

Devono essere fornite giustificazioni delle specifiche della/e materie/e prime, del/i materiale/i di partenza per preparazioni omeopatiche e della diluizione finale.

**3.2.S.5 Standard o materiali di riferimento**

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Devono essere fornite informazioni sui materiali di riferimento utilizzati per testare la/e materia/e prima/e, il/i materiale/i di partenza e la diluizione finale. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea Europea.

**3.2.S.6 Contenitori e sistemi di chiusura**

Deve essere fornita la descrizione del/i contenitore/i e del/i sistema/i di chiusura utilizzati per la conservazione del/i materiale/i di partenza, della diluizione finale, della diluizione/triturazione intermedia e delle materie prime (se conservate).

La combinazione delle specifiche del contenitore e del sistema di chiusura e dei dati di stabilità del materiale di partenza sono sufficienti a dimostrare l' idoneità del contenitore e del sistema di chiusura per la conservazione e il trasporto del materiale di partenza.

**3.2.S.7 Stabilità**

- a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti.
- b) Devono essere presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure.
- c) Devono essere presentati il protocollo di stabilità e l'impegno di stabilità successivi all'approvazione.

**3.2.S.7.1 Riassunto di stabilità e conclusioni**

Devono essere forniti i dati di stabilità del materiale di partenza per la preparazione omeopatica e le diluizioni finali.

I dati di stabilità o il re-test possono essere richiesti per le materie prime che non sono lavorate immediatamente dopo i test.

I dati di stabilità del materiale di partenza omeopatici sono generalmente trasmissibili alle diluizioni/triturazioni da esse ottenute, se la data di scadenza della diluizione/triturazione non supera la data di scadenza del materiale di partenza stesso.

**3.2.S.7.2 Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione**

Devono essere presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

### **3.2.S.7.3 Dati di stabilità**

I risultati degli studi di stabilità devono essere presentati in formato appropriato (tabulare, grafico o narrativo).

I risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure devono essere presenti.

I dati di stabilità o il re-testing possono essere richiesti per tutte le diluizioni o triturazioni, se la stabilità non è collegata alla data di scadenza del materiale di partenza e che non sono lavorate immediatamente dopo i test.

## **3.2.P. Medicinale finito**

### **3.2.P.1 Descrizione e composizione del medicinale finito**

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione.

Le informazioni devono comprendere:

- la descrizione della forma farmaceutica
- la composizione, un elenco di tutti i componenti con tutti gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantità per unità (inclusi i sovradosaggi, se presenti), la funzione dei componenti e i riferimenti agli standard di qualità ( ad esempio: monografie o specifiche del produttore):
  - della/e sostanza/e attiva/e;
  - degli eccipienti, qualunque sia la loro natura o il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, ecc.;
  - dei componenti del rivestimento esterno dei medicinali destinati ad essere ingeriti o altrimenti somministrati al paziente (capsule rigide e molli, compresse rivestite, compresse rivestite con film, ecc.).

Tali indicazioni devono essere completate con ogni utile precisazione circa il tipo di contenitore e, se del caso, circa il suo sistema di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi eventualmente impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale.

### **3.2.P.2 Sviluppo farmaceutico**

Il presente capitolo tratta delle informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguate all'impiego previsto, se pertinente.

Gli studi qui descritti si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e le caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilità dei lotti, nonché sull'efficacia (se applicabile) e sulla qualità del medicinale.

#### **3.2.P.2.1 Componenti del prodotto finito**

##### **3.2.P.2.1.1 Sostanza attiva**

Deve essere discussa la compatibilità della sostanza attiva con gli eccipienti elencati in 3.2.P.1.

##### **3.2.P.2.1.2 Eccipienti**

Deve essere discussa la scelta degli eccipienti elencati in 3.2.P.1, la loro concentrazione, le loro caratteristiche che possono influenzare la performance del prodotto secondo le loro rispettive funzioni.

#### **3.2.P.2.2 Prodotto finito**

##### **3.2.P.2.2.1 Sviluppo della formulazione**

Ove applicabile, devono essere descritte le differenze fra le formulazioni cliniche e la formulazione (es. composizione) descritta in 3.2.P.1.

### **3.2.P.2.2 Sovradosaggio**

#### **3.2.P.2.2.3 Proprietà chimico fisiche e biologiche**

#### **3.2.P.2.3 Sviluppo del processo di produzione**

Ove applicabile, devono essere descritte le differenze dei processi di produzione utilizzati per produrre i lotti clinici pivotali.

#### **3.2.P.2.4 Contenitori e sistemi di chiusura**

Deve essere discussa l' idoneità del contenitore e del sistema di chiusura (descritti in 3.2.P.7) usati per la conservazione, il trasporto e l' utilizzo del prodotto finito.

#### **3.2.P.2.5 Proprietà microbiologiche**

Ove appropriato, devono essere discussi i requisiti microbiologici della forma farmaceutica, includendo, per esempio, un rationale per la non esecuzione di test microbiologici di prodotti non sterili, e la selezione e l' efficacia del sistema di conservazione in prodotti contenenti conservanti antimicrobici. Deve essere discussa per prodotti sterili, l' integrità del contenitore e del sistema di chiusura per prevenire la contaminazione microbica.

#### **3.2.P.2.6 Compatibilità**

### **3.2.P.3 Produzione**

#### **3.2.P.3.1 Produttore/i**

Devono essere indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun produttore, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella produzione e nei test.

#### **3.2.P.3.2 Batch formula**

Deve essere fornita la batch formula che include una lista di tutti i componenti della forma farmaceutica da utilizzare nel processo di produzione, la loro quantità per lotto, includendo sovradosaggi, e un riferimento agli standard di qualità.

#### **3.2.P.3.3 Descrizione del processo di fabbricazione e dei processi di controllo**

Deve essere presentato un diagramma di flusso che rappresenti i passaggi della produzione e che indichi dove i materiali entrano nel processo produttivo.

Devono essere identificati gli step critici ed i punti nei quali vengono effettuati i controlli, i test intermedi e i controlli sul prodotto finito.

Deve essere presentata una descrizione narrativa del processo di produzione, incluso il confezionamento, comprensiva della sequenza degli step intrapresi e della scala di produzione.

Nuovi processi o tecnologie e procedure di confezionamento che possono influenzare direttamente la qualità del prodotto devono essere descritti più dettagliatamente. Le attrezzature devono essere identificate almeno per tipo (es. miscelatore a tamburo, omogenizzatore in-linea) e nella capacità di lavoro, ove applicabile.

Degli step di processo devono essere identificati gli appropriati parametri di processo, quali il tempo, la temperatura o il pH. Si possono presentare valori numerici associati come range previsto. Per step critici i range numerici devono essere giustificati in 3.2.P.3.4. In alcuni casi devono essere dichiarate le condizioni ambientali (es. bassa umidità per prodotti effervescenti).

Proposte di riprocessamento di materiali devono essere giustificate.

Qualsiasi dato che supporta questa giustificazione deve essere riferito o inserito in questa sezione.

**3.2.P.3.4 Controllo degli step critici e intermedi**

Step critici: devono essere forniti i test e i criteri di accettazione (con la giustificazione, inclusi i dati sperimentali) effettuati negli step critici identificati in 3.2.P.3.3 del processo di produzione, per assicurare che il processo è controllato.

**3.2.P.3.5 Convalida e/o valutazione del processo**

Devono essere inseriti la descrizione, la documentazione, e i risultati della convalida e/o degli studi di valutazione relativi alle fasi critiche o ai saggi critici utilizzati durante il processo di fabbricazione, quando applicabile (ad esempio la convalida del processo di sterilizzazione o processo o riempimento in asepsi).

**3.2.P.4 Controllo degli eccipienti****3.2.P.4.1 Specifiche**

Per ogni eccipiente devono essere fornite le specifiche.

**3.2.P.4.2 Procedure analitiche**

Devono essere fornite le procedure analitiche per ogni eccipiente, ove appropriato.

**3.2.P.4.3 Convalida delle procedure analitiche**

Le procedure analitiche devono essere descritte e debitamente convalidate.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella Farmacopea Europea, in ognuna della sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografie/e e al/ai capitoli generale/i.

**3.2.P.4.4 Giustificazione delle specifiche**

Per ogni eccipiente devono essere fornite le giustificazioni delle specifiche, ove appropriato.

**3.2.P.4.5 Eccipienti di origine umana o animale**

Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale. Quanto ai provvedimenti specifici ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, anche per gli eccipienti il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle linee guida/principi informativi per interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. La conformità a tali linee guida/principi informativi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneità in relazione alla monografia pertinente della Farmacopea Europea, oppure dati scientifici che dimostrino tale conformità.

**3.2.P.4.6 Nuovi eccipienti**

Per l'/gli eccipiente/i utilizzato/i per la prima volta in un medicinale o per una nuova via di somministrazione, devono essere fornite tutte le informazioni e la documentazione pertinente prevista dalle linee guida CHMP/ICH analogamente a quanto previsto per i medicinali allopatrici. Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Devono essere fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

**3.2.P.5 Controllo del prodotto finito**

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Eventuali eccezioni devono essere debitamente motivate dal richiedente.

Devono essere identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

#### **3.2.P.5.1 Specifiche**

Devono essere fornite le specifiche del prodotto finito.

#### **3.2.P.5.2 Procedure analitiche**

Devono essere fornite le procedure analitiche utilizzate per l'analisi del prodotto finito.

#### **3.2.P.5.3 Convalida delle procedure analitiche**

Devono essere fornite le informazioni di convalida analitica, inclusi i dati sperimentali, delle procedure analitiche utilizzate per l'analisi del prodotto finito.

#### **3.2.P.5.4 Analisi dei lotti**

Devono essere forniti la descrizione dei lotti e i risultati dei lotti.

#### **3.2.P.5.5 Caratterizzazione delle impurezze**

#### **3.2.P.5.6 Giustificazione delle specifiche**

Deve essere fornita la giustificazione delle specifiche proposte del prodotto finito.

### **3.2.P.6 Standard o materiali di riferimento**

Devono essere fornite le informazioni sugli standard o materiali di riferimento utilizzati per l'analisi del prodotto finito, se non precedentemente inseriti in 3.2.S.5 Standard o materiali di riferimento.

### **3.2.P.7 Contenitori e sistemi di chiusura**

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura, compresa l'identità di tutti i materiali di confezionamento primario e loro specifiche, a loro volta corredate di descrizione e identificazione. Se necessario, devono essere esposti i metodi non inerenti alla Farmacopea Europea (con convalida).

Per i materiali di confezionamento secondario non funzionale deve essere presentata solo una breve descrizione.

Per i materiali di confezionamento secondario funzionali devono essere inserite informazioni aggiuntive.

### **3.2.P.8 Stabilità**

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale finito.

I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/triturazioni da essi ottenute.

Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono utilizzare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

#### **3.2.P.8.1 Riassunto di stabilità e conclusioni**

Si devono riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti. Il riassunto deve includere, per esempio, le conclusioni relative alle condizioni di conservazione ed alla shelf-life, e se applicabile alle condizioni di conservazione in uso e la shelf-life.

#### **3.2.P.8.2 Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione**

Devono essere presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

### **3.2.P.8.3 Dati di stabilità**

I risultati degli studi di stabilità devono essere presentati in formato appropriato (tabulare, grafico o narrativo).

Le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure devono essere incluse.

## **3.2.A Allegati**

### **3.2.A.1 Impianti e attrezzature (solo per i medicinali di origine biotecnologica)**

#### **3.2.A.2 Valutazione di sicurezza di agenti avventizi**

Devono essere fornite informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi.

#### **Agenti avventizi non virali:**

Devono essere fornite informazioni particolareggiate sulla minimizzazione ed il controllo di agenti avventizi non virali (es. agenti eziologici di encefalopatie spongiformi, batteri, micoplasmi, funghi). Le informazioni possono includere, per esempio, una certificazione e/o controllo delle materie prime ed eccipienti, e controllo del processo produttivo, come appropriato per il materiale, il processo e l'agente.

#### **Agenti avventizi virali:**

In questa sezione devono essere inserite informazioni particolareggiate sugli studi valutazione della sicurezza virale. Gli studi valutazione virale devono dimostrare che i materiali utilizzati nella produzione sono considerati sicuri, e che i modi di testare, valutare ed eliminare potenziali rischi durante la produzione sono idonei.

### **3.2.A.3 Nuovi eccipienti**

## **Modulo 3.2.R**

### **Informazioni locali**

Deve essere fornita nella sezione R della domanda ogni informazione in aggiunta sulla sostanza attiva e/o il prodotto finito specifica richiesta a livello nazionale.

Il richiedente deve consultare le linee guida locali appropriate e/o l'autorità regolatoria per indicazioni aggiuntive.

- **Schema della convalida di processo di produzione del prodotto finito**
- **Dispositivo medico**
- **Certificate(s) of suitability**
- **Prodotti medicinali che contengono o utilizzano nel processo di produzione materiali di origine animale e/o umana**

## **Modulo 3.3**

### **Riferimenti bibliografici**