



Common Technical Document (CTD and e-CTD) and module 3 Quality

Maria D'Alcamo

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

Università di Pavia

5 Maggio 2023

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titorità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
* Maria D'Alcamo , secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.				

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.

Autorizzazione dei farmaci

Per essere commercializzato in Italia un medicinale deve aver ottenuto il rilascio dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) da parte dell’AIFA o della Commissione Europea.

L’AIC viene rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

Per ottenere l’AIC il richiedente è obbligato a presentare una **domanda** costituita da un **dossier** che contiene informazioni riguardanti aspetti chimico-farmaceutici, preclinici e clinici, strutturato secondo **un formato standardizzato (CTD – common technical document)**. I dati e gli studi presentati a supporto della domanda di AIC devono essere conformi a orientamenti e linee guida definiti a livello europeo.

Le procedure autorizzative previste dalla normativa sono:

- Procedura nazionale (Decreto Legislativo 26 aprile 2006, n.219)
- Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata (Direttiva 2004/27/CE)
- Procedura centralizzata (Regolamento 726/2004/CE)
- Importazione parallela (DM del 29 agosto 1997)

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)

Registrazione prodotti medicinali: Le fasi del processo di valutazione



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...)

Lo 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



The screenshot shows the EudraLex website interface. At the top, there is the European Commission logo and a search bar. Below that, the navigation bar includes 'Public Health' and a breadcrumb trail: 'Home > Medicinal products > EudraLex > EudraLex - Volume 2'. The main heading is 'EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use'. Under 'PAGE CONTENTS', there are four items: 'Volume 2A - Procedures for marketing authorisation', 'Volume 2B - Presentation and content of the dossier', 'Volume 2C - Regulatory Guideline', and 'Latest updates'. Each item has a brief description of its content.

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en

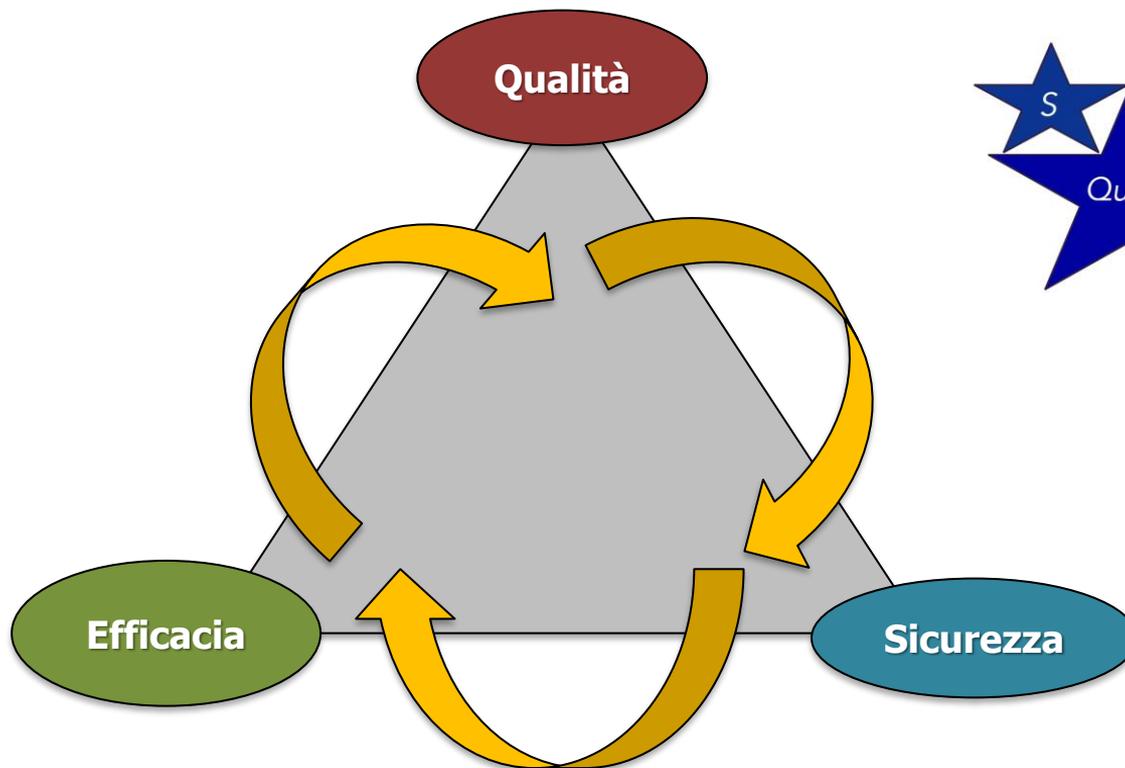
Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use

Presentation and format of the dossier

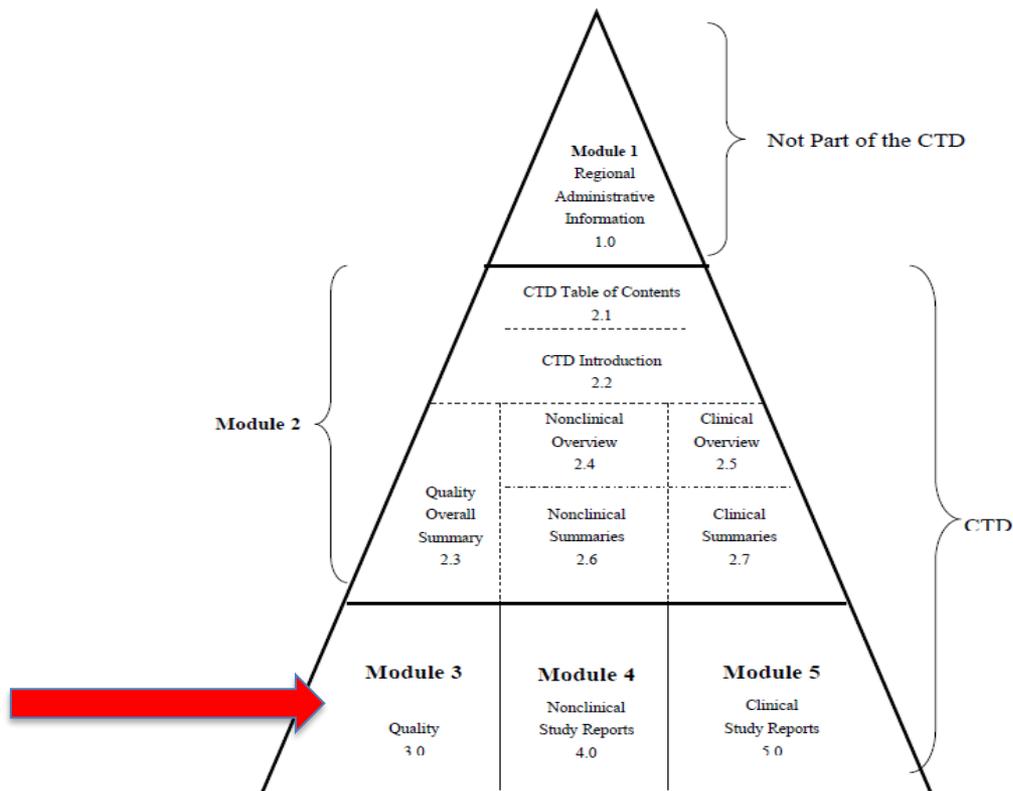
Common Technical Document (CTD)

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

Quali dati vanno presentati?



Diagrammatic Representation of the Organization of the CTD



Le due sezioni principali del modulo 3

32S Drug Substance	32P Drug Product
3.2.S.1 General Information	3.2.P.1 Description and Composition
3.2.S.2 Manufacture	3.2.P.2 Pharmaceutical Development
3.2.S.3 Characterisation	3.2.P.3 Manufacture
3.2.S.4 Control of Drug Substance	3.2.P.4 Control of Excipients
3.2.S.5 Reference Standards or Materials	3.2.P.5 Control of Drug Product
3.2.S.6 Container Closure System	3.2.P.6 Reference Standards or Materials
3.2.S.7 Stability	3.2.P.7 Container Closure System
	3.2.P.8 Stability

32S

Drug Substance

32S – Drug Substance



API(s) – Principio Attivo

- 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.1 General Information

In tale sezione vengono riportate informazioni generali quali:

- Nomenclatura - 3.2.S.1.1
- Struttura - 3.2.S.1.2
- Proprietà generali del principio attivo (es. solubilità, polimorfismo, chiralità, etc...) - 3.2.S.1.3

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.1 General Information

Deficiencies più comuni

- **Grado richiesto per l'API non chiaramente indicato**
- **Discrepanza tra sezioni del dossier sulla micronizzazione dell'API**

La micronizzazione ha impatto sulla stabilità chimica dell'API e le informazioni richieste sono:

- Informazioni sul sito di produzione in cui avviene la micronizzazione e conformità alle GMP
- Descrizione del processo di micronizzazione (in sezione 3.2.S.2.2)
- Informazioni sui criteri scelti per la distribuzione granulometrica (*PSD, particle size distribution*)
- Dati di rilascio e dati di stabilità dei lotti di API micronizzato

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

Cosa riportare?

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

3.2.S.2 Manufacture

Come riportare le informazioni richieste?

- Il processo produttivo e i relativi controlli in-process devono essere descritti in maniera adeguata, con un diagramma di flusso (riportante formule e pesi molecolari, rese, materie prime, reagenti, intermedi, condizioni operative) ed una dettagliata descrizione narrativa
- Devono essere elencati tutti i materiali utilizzati nel processo produttivo, con tutte le informazioni che ne attestino la qualità.
- Deve essere posta particolare attenzione a starting materials (rif. ICH Q11), solventi e catalizzatori impiegati nella sintesi della(e) sostanza(e) attiva(e).

3.2.S.2 Manufacture

starting materials, solventi e catalizzatori

Il processo di sintesi di una sostanza attiva è complesso e prevede l'utilizzo di solventi e catalizzatori i cui residui possono trovarsi, come impurezze, nel prodotto finito.

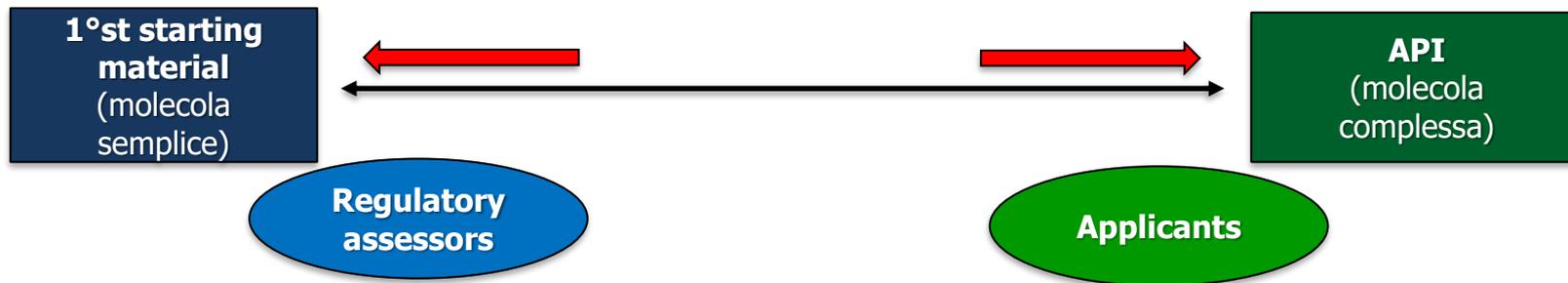
In questa fase è fondamentale avere una chiara e dettagliata descrizione di tutti i materiali di partenza utilizzati al fine di poterne valutare:

1. Il contributo in termini di impurezze, prima nella materia prima e poi nel prodotto finito;
2. La «pericolosità» di ciascuna impurezza per il prodotto finito e quindi per il paziente;
3. I limiti di accettabilità ammessi, sulla base delle Linee Guida:
 - ICH Q3A Impurities in new drug substances
 - ICH Q3C Guideline for residual solvents
 - ICH M7 Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to Limit potential carcinogenic risk
 - ICH Q6 Specifications Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products : chemical substances

3.2.S.2 Manufacture

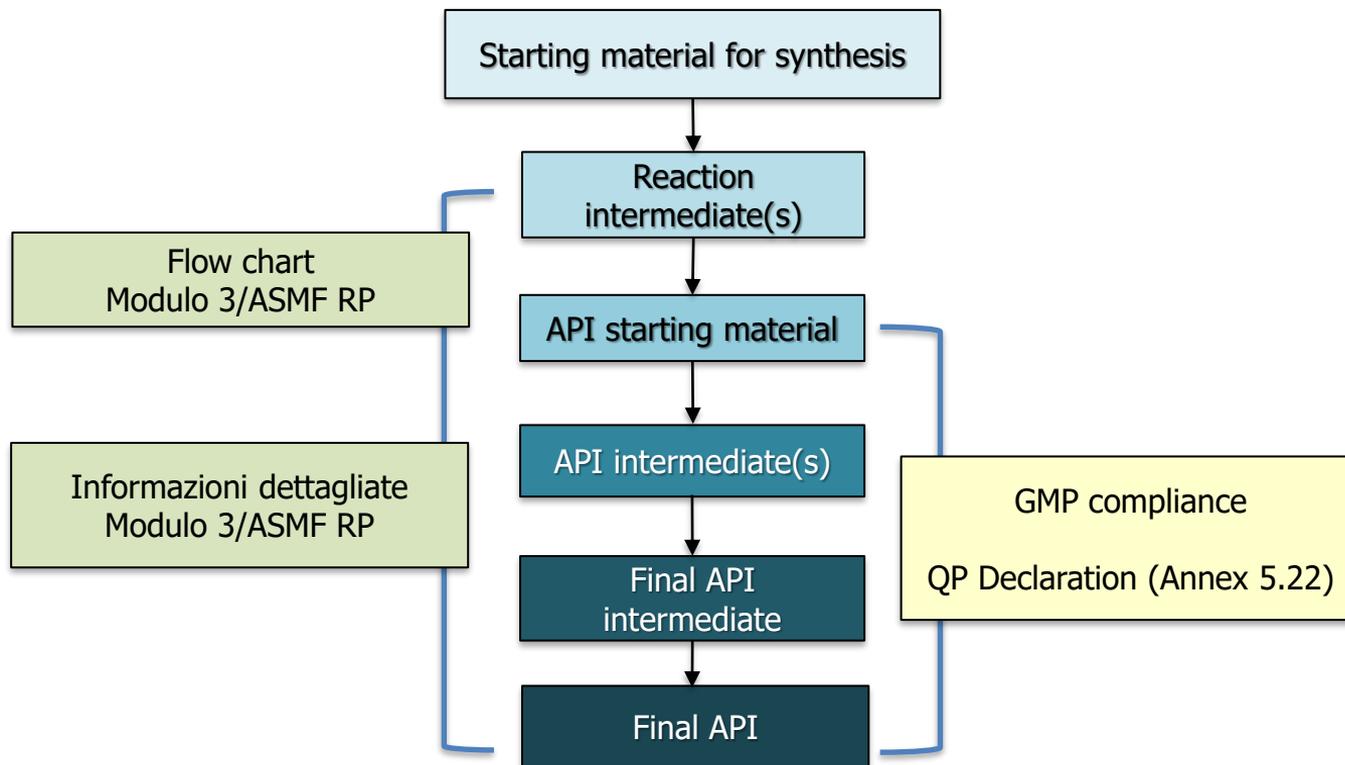
Starting material(s)

«A starting material should be a substance of defined chemical properties and structure” (rif. ICH Q11)



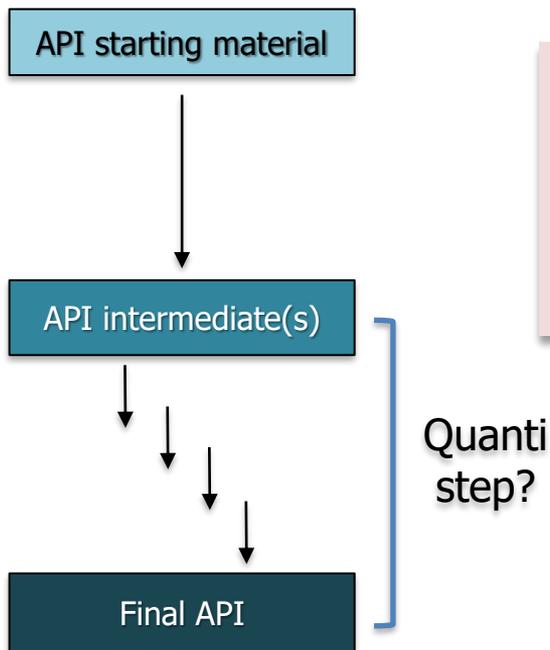
Sempre più frequentemente i produttori, certificati GMP da corpi ispettivi europei, acquistano intermedi avanzati o differenti sali della materia prima da produttori extra EEA non certificati ed eseguono solo pochi step di sintesi (in alcuni casi solo una purificazione o una differente salificazione)

3.2.S.2 Manufacture



Le GMP si applicano sin dall'introduzione del primo SM, per ciascuno step della sintesi del singolo API.

3.2.S.2 Manufacture



“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.”

- *Guideline on the chemistry of active substances, EMA/454576/2016 (attualmente in revisione)*
- *ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)*

3.2.S.2 Manufacture

Deficiencies più comuni

- **Il processo di produzione dell'API non è ben descritto** (informazioni mancanti/non complete su materiali utilizzati e quantità corrispondenti; condizioni operative e rese produttive; informazioni su outsourcing degli intermedi con lo stesso livello di dettaglio)
- **Uso di solventi recuperati non dichiarato/non opportunamente giustificato/non ben descritto** (rapporto solvente fresco/recuperato; dati sui lotti di API; specifiche mancanti/non esaustive per i solventi recuperati).
- **Informazioni su reprocessing/reworking**
 - **Reprocessing:** ripetizione di uno/più step di sintesi allo scopo di aumentare la purezza (accettabile, ma con tutte le informazioni a supporto)
 - **Reworking:** implica l'uso di un processo diverso o diversi reagenti che non sono definiti nel processo principale (non oggetto del dossier)

3.2.S.2 Manufacture

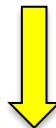
Deficiencies più comuni

- **La scelta dello starting material (SM) non è adeguatamente giustificata/non è accettabile**

La scelta dello SM deve garantire:

- che venga fornita nel dossier una quantità sufficiente di informazioni sulla sintesi per giudicare l'accettabilità e i controlli sull'API (le impurezze possono essere trasferite all'API finale)
- un numero sufficiente di fasi di produzione effettuate in accordo alle GMP

Se lo SM proposto non è accettabile è richiesta la sua ridefinizione (Obiezione Maggiore)



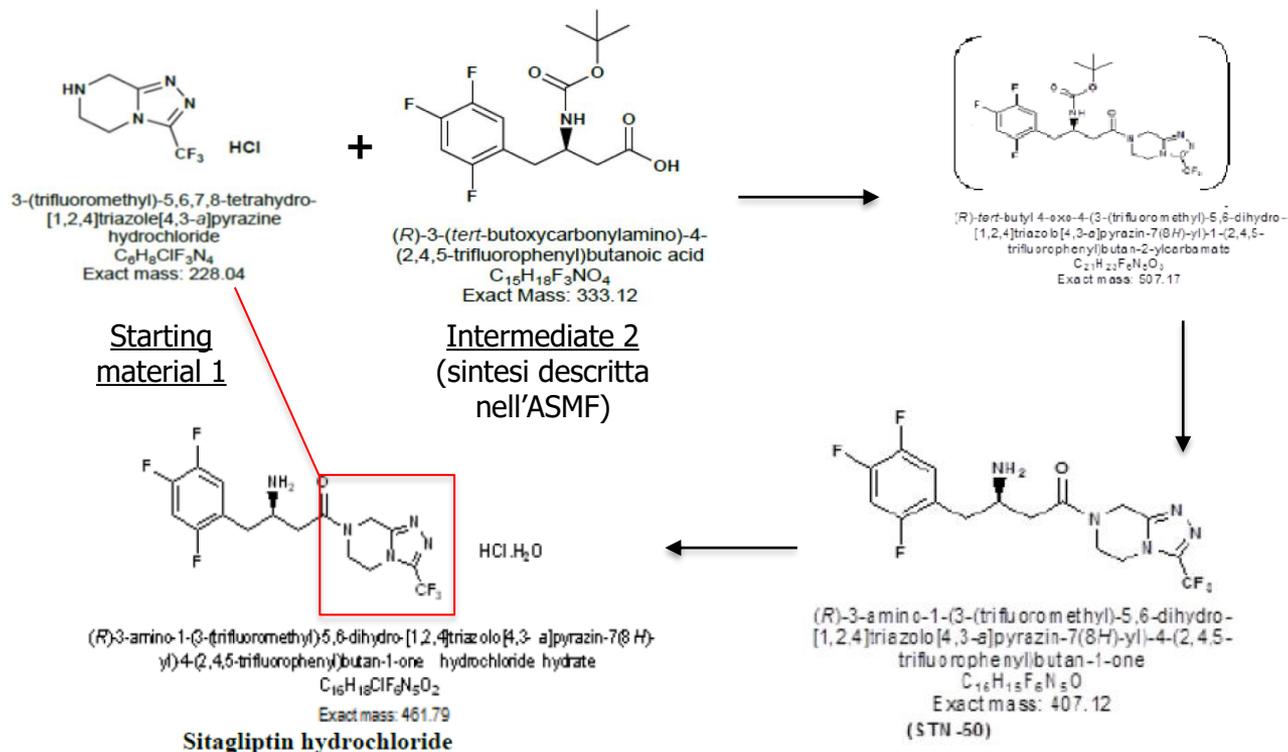
Il produttore di un SM non accettato diventa un produttore intermedio (esterno) e ciò significa che:

- Il sito deve essere conforme a GMP
- Le sezioni del dossier devono essere riviste in modo coerente

Lo SM va ridefinito (esempio)

The definition of 3-(Trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine hydrochloride as starting material is not considered to be acceptable: it is a significant structural fragment of the drug substance, but only one chemical transformation step (coupling to intermediate) separates the starting material from the drug substance. Therefore, 3-(Trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine hydrochloride **should be considered as intermediate and more upstream starting materials should be selected**

3.2.S.2 Manufacture Deficiencies più comuni



3.2.S.3 Characterization

3.2.S.3 Characterization

3.2.S.1.1 Elucidation of Structure and other Characteristics

3.2.S.3.2 Impurities

3.2.S.3 Characterization

Elucidation of Structure and other Characteristics

Cosa riportare?

- Informazioni riguardo la struttura e altre caratteristiche del principio attivo
- Conferma della struttura chimica del principio attivo (IR, NMR, Massa)
- Informazioni relative al potenziale isomerismo, alla stereochimica e alle caratteristiche fisico-chimiche tra cui il polimorfismo

3.2.S.3 Characterization

Elucidation of Structure and other Characteristics

Polimorfismo...

- “*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
- Circa i 2/3 delle sostanze organiche presentano il fenomeno del polimorfismo
- Va sempre indicato se l'API presenta o meno polimorfismo, con informazioni da letteratura e indagini sperimentali
- Le forme polimorfiche possono avere diverse proprietà chimiche e fisiche che possono avere un impatto diretto nelle proprietà del prodotto finito, come stabilità, dissoluzione e biodisponibilità.

Diverse forme polimorfiche



(possibile) differente biodisponibilità

in particolare quando il farmaco è scarsamente solubile
(in genere la forma più stabile ha la più bassa solubilità)

3.2.S.3 Characterization

Elucidation of Structure and other Characteristics

...Polimorfismo

The dissolution behaviors and the bioavailabilities (BA) of carbamazepine (CZP) polymorphs and pseudopolymorphs (form I, form III and dihydrate)

The initial dissolution rate was in the order of form III\form I\dihydrate, while form III was transformed to dihydrate more rapidly than form I, resulting in decrease of the dissolution rate.

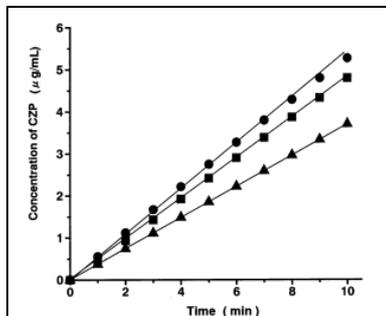


Fig. 4. Dissolution patterns of CZP polymorphs and dihydrate determined by the static disk method in JPI3 1st fluid at 37°C, (0–10 min). ■: form I, ●: form III, ▲: dihydrate.

Dissoluzione

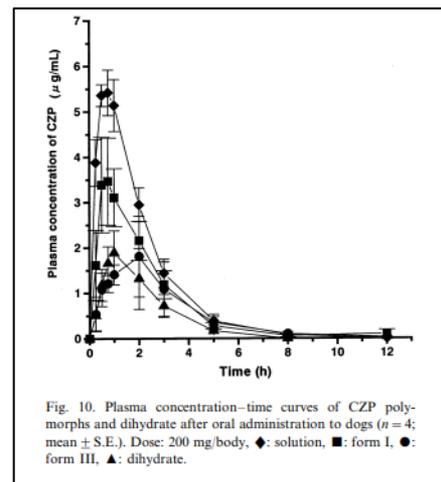


Fig. 10. Plasma concentration-time curves of CZP polymorphs and dihydrate after oral administration to dogs ($n = 4$; mean \pm S.E.). Dose: 200 mg/body, ◆: solution, ■: form I, ●: form III, ▲: dihydrate.

Biodisponibilità

The order of AUC values was form I\form III\dihydrate. The inconsistency between the order of initial dissolution rates and that of AUC values at the high dose may have been due to rapid transformation from form III to dihydrate in GI fluids

3.2.S.3 Characterization

Control of impurities

- La discussione deve includere tutte le potenziali impurezze: impurezze organiche, impurezze inorganiche, solventi residui, impurezze genotossiche e deve essere discusso il carry-over delle potenziali impurezze nell'API finale (livelli dell'impurezza nell'API finale, strategia di controllo)
- Se l'assenza dell'impurezza non è dimostrata, nelle specifiche dell'API deve essere incluso un limite opportunamente giustificato.
- Impurezza nota/specificata: limiti riportati in una monografia riconosciuta
- Linee guida dedicate:
 - ICH Q3A Impurities in new drug substances
 - ICH Q3C Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents
 - ICH M7 Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

3.2.S.3 Characterization Control of impurities

API presente in monografia (*compendial API*)

La discussione di un API presente in una monografia non deve essere limitata alle impurezze specificate nella monografia.

- Le monografie sono sviluppate in base a come l'API era preparato «storicamente».
- Un particolare metodo di produzione può portare a impurezze inattese/non note, dovute all'uso di un processo diverso di sintesi (ad es. l'uso di reagenti diversi), o può giustificare l'esclusione di alcune delle impurezze elencate nella monografia.

3.2.S.3 Characterization

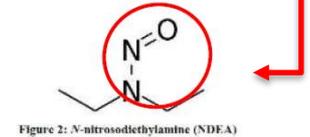
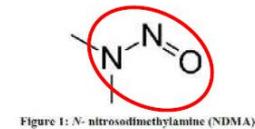
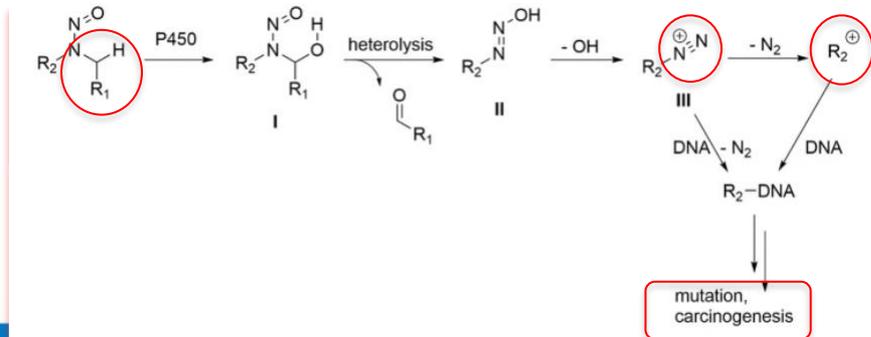
Deficiencias più comuni

- Discussione insufficiente sulle potenziali impurezze
- Discussione insufficiente/mancante sulle potenziali impurezze genotossiche (rif. ICH M7)
- La control strategy per le impurezze genotossiche non è opportunamente giustificata (rif. ICH M7)
- Limite per le impurezze genotossiche non accettabile (rif. ICH M7)
- Rischio di presenza di impurezze nitrosamminiche

3.2.S.3 Characterization

Nitrosamine

- Le autorità regolatorie sono venute a conoscenza per la prima volta della presenza dell'impurezza nitrosamminica N-nitrosodimethylamine (NDMA) nei medicinali contenenti Valsartan, nel luglio 2018.
- Le nitrosammine si riferiscono a qualsiasi molecola contenente il gruppo funzionale nitroso legato a un'ammina e appartengono alla cosiddetta "cohort of concern" (ICHM7), che è un gruppo di cancerogeni mutageni molto potenti.
- Sono mutageni in quanto in grado di alchilare DNA e RNA



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

- Devono essere descritte le specifiche del principio attivo, 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 principio attivo.
- Le procedure analitiche utilizzate per il rilascio del principio attivo vanno descritte dettagliatamente e convalidate, ma in caso di metodiche ufficiali di Farmacopea è sufficiente citare solo il relativo riferimento e non è necessario presentare la convalida del metodo (solo la system suitability).
- Ciascuna specifica proposta deve essere opportunamente giustificata (ICH Q6A).
- Qualora il principio attivo è 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

Un aspetto che assume particolare rilevanza nelle forme farmaceutiche solide o nelle sospensioni, è la granulometria del principio attivo (**particle size**), poiché può influenzare la solubilità e, quindi, l'assorbimento del principio attivo.

In genere, ad una diminuzione della dimensione delle particelle corrisponde quasi sempre un aumento della solubilità.

Tuttavia, in letteratura sono riportati casi in cui la diminuzione del particle size determina una diminuzione della solubilità (ad. es. a causa di fenomeni di agglomerazione delle particelle).

La scelta della granulometria ottimale del principio attivo e la definizione delle specifiche devono essere valutate attentamente, caso per caso, sulla base delle caratteristiche non solo del principio attivo, ma anche della forma farmaceutica del prodotto finito.

3.2.S.4 Control of Drug Substance

SPECIFICATION OF FLUTICASONE PROPIONATE			
No	Test	Requirements	Method reference
1.	Description	white or almost white powder	visual Ph.Eur. (1750)
2.	Identification		
2.1.	Infrared absorption spectrophotometry	infrared absorption spectrum exhibits maxima only at those wavelengths at which the comparative spectrum shows maxima and relative intensities of appropriate bands in both spectrums are similar	Ph.Eur. 2.2.24 Ph.Eur. (1750)
2.2.	Specific optical rotation	+ 32 to + 36 (anhydrous substance)	Ph.Eur. 2.2.7 Ph.Eur. (1750)
3.	Related substances (HPLC): - impurity D - impurity G - impurity C - unspecified impurities - total	not more than 0.3% not more than 0.3% not more than 0.2% not more than 0.10% not more than 0.8%	Ph.Eur. 2.2.29 Ph.Eur. (1750)
4.	Acetone	not more than 1.0%	Ph.Eur. 2.2.28 Ph.Eur. (1750)
5.	Water	not more than 0.5%	Ph.Eur. 2.5.32. Ph.Eur. (1750)
6.	Assay of fluticasone propionate	not less than 97.5% and not more than 102.0% (anhydrous substance)	Ph.Eur. 2.2.29 Ph.Eur. (1750)
7.	Residual solvents (GC): - ethyl acetate	not more than 5000 ppm	CEP 2006-093 ¹
8.	Particle size	$d_{99} \leq 10 \mu\text{m}$ $d_{95} \leq 5 \mu\text{m}$	Ph.Eur. 2.9.31; Methods p.3.2.S.4.2 „Particle size”

3.2.S.4 Control of Drug Substance

Deficiencies più comuni

- Le specifiche proposte non sono accettabili/opportunamente giustificate (soprattutto per i limiti proposti per le impurezze, rif. ICH Q3)
- La convalida delle procedure analitiche non è adeguata (valido per i metodi non-compendial/in-house, rif. ICH Q2)
- I dati sui lotti sono insufficienti

3.2.S.5 Reference Standards or Materials

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

3.2.S.6 Container Closure System

- Devono essere descritti il sistema di confezionamento e chiusura del principio attivo, inclusi i dettagli sui materiali che compongono il confezionamento primario e le rispettive specifiche, che devono includere: descrizione, identificazione, dimensioni.
- La scelta del contenitore/chiusura deve essere giustificata, tenendo conto delle proprietà fisico/chimiche della sostanza attiva.
- Devono essere forniti dettagli sul confezionamento secondario, e 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 esso e, se necessario, se fornisce una protezione adeguata dalla contaminazione microbica.
- Deve essere documentata la 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

3.2.S.7 Stability

3.2.S.7.1 Stability Summary

3.2.S.7.2 Post Approval Stability

3.2.S.7.3 Stability Data

3.2.S.7 Stability

- Indicare se gli studi sono condotti in conformità con le linee guida ICH/CHMP, se ci sono deviazioni e se sono giustificate
- Dati di stabilità inseriti in forma appropriata (forma narrativa e/o tabelle e/o grafici)
- Sintesi e conclusioni sugli studi di stabilità effettuati sul principio attivo e le conclusioni relative alle condizioni di conservazione e al "re-test period" o la sua eventuale assenza (test prima dell'utilizzo)
- Considerare, e supportare, l'eventuale protezione dall'umidità e/o dalla luce mediante studi dedicati
- 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 retest, as long as it continues to comply with the specification."*

3.2.S.7 Stability

Deficiencias più comuni

- Le condizioni di conservazione non vengono proposte
- Le condizioni di conservazione proposte non sono accettabili/supportate dai dati di stabilità

API INFORMATION

3 opzioni possibili

CEP

Certificate of Suitability European Pharmacopoeia
Applicabile solo in caso di principi attivi riportati in Ph.Eur.

ASMF

Active Substance Master File: per nuovi principi attivi, sia esistenti non inclusi in Farmacopea Europea (o in una Farmacopea di uno Stato Membro), sia inclusi in Farmacopea Europea (o in una Farmacopea di uno Stato Membro)

**FULL
DOSSIER**

Dati completi su modulo 32S

**In ogni caso, i dati devono essere riportati
secondo la struttura 3.2.S del CTD**

Rif. *CHMP/QWP/297/97/rev 1 corr. Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier*

API INFORMATION

**FULL
DOSSIER**

- Opzione meno frequente, utilizzata per lo più quando il produttore del Prodotto Finito è anche produttore dell'API/appartiene alla stessa casa madre e, quindi, ha accesso a tutte le informazioni relative all'API stesso
- In questo caso tutte le sezioni del modulo 32S sono compilate in modo completo

API INFORMATION

ASMF

Il produttore dell'API e il produttore del Prodotto Finito/Applicant sono distinti e il primo (API manufacturer) ha interesse a mantenere riservate (il c.d. *segreto industriale*) alcune informazioni del dossier.

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 affinché l'Applicant possa assumersi le proprie responsabilità sul p.a. (es. schema della sintesi, specifiche, dati sui lotti, stabilità ...)

Sono due distinte submission

Le Autorità competenti/EMA hanno pieno accesso al tutte le informazioni (RP e AP) necessarie per la valutazione e vengono compilati due Assessment Reports

API INFORMATION

ASMF

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.

To ensure the future lifecycle of the *worksharing ASMF* is captured, the scope of the worksharing procedure includes the submission of the initial ASMF and any subsequent updates, submitted as part of a new marketing authorisation application or variation through the main authorisation routes in Europe.



March 2022
EMA/CMDh/CMDv/308/2013, Rev.3

The worksharing procedure for the assessment of Active Substance Master File (ASMF)

API INFORMATION

CEP

- Rilasciato dall'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines)
- La presentazione del CEP è opzionale e non obbligatoria per gli API Ph. Eur., tuttavia è l'opzione da preferire a dimostrazione che un API utilizzato nella produzione di un prodotto medicinale è conforme ai requisiti di Ph. Eur
- Nel caso di API descritti in Ph. Eur. l'Applicant può utilizzare il CEP per sostituire alcune (non tutte!) delle informazioni necessarie sul modulo 3 (nelle quali va comunque riportato il riferimento al CEP), inclusa la compliance TSE, e in questi casi non è necessario richiedere ulteriori informazioni
- Anche in presenza di CEP vanno presentate le sezioni relative alle caratteristiche fisico-chimiche dell'API non coperte dal CEP (es. particle size o polimorfismo), quelle riportati i batch analyses (variabilità batch by batch non coperta da CEP) e i dati di stabilità quando il "retest period" non è riportato sul CEP

API INFORMATION

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, e condizioni di conservazione e contenitore
- Omissione di Test: qualora la monografia di Ph. Eur. menzioni un test per una data impurezza (catalizzatore, reagente, solvente) che non è però impiegata dal produttore dell'API oggetto del CEP (o non si forma nel processo di sintesi), il test per tale impurezza può essere omesso dai controlli sul principio attivo e l'informazione deve essere chiaramente riportata sul CEP
- Aggiunta di Test: se la monografia di Ph. Eur. controlla impurezze aggiuntive, gli assessor EDQM verificano se il produttore ha fornito test adeguatamente validati e le suddette impurezze vengono menzionate sul CEP con il metodo usato, non previsto dalla Ph. Eur., aggiunto come annex



Certification of Substances Department

Certificate of suitability
No. R1-CEP 2006-093-Rev 02

1 *Name of the substance:*
2 **FLUTICASONO PROPIONATE**
3 **Micronised, Non-micronised**

4 *Name of holder:*
5 **NEWCHEM S.p.A.**
6 **Via De Amicis, 47**
7 **Italy-20123 Milano**

8 *Site(s) of production:*
9 **SEE ANNEX 1**

10 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**
11 **R1-CEP 2006-093-REV 01**

12 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent
13 processes (including purification) for this substance on the site(s) of production listed in annex, we
14 certify that the quality of the substance is suitably controlled by the current version of the
15 monograph **FLUTICASONO PROPIONATE** no. 1750 of the European Pharmacopoeia, current
16 edition including supplements, only if it is supplemented by the test(s) mentioned below, based on
17 the analytical procedure(s) given in annex.

18 - Test for residual solvents by gas chromatography (Annex 2)
19 Ethyl acetate not more than 5000 ppm

20 In the last steps of the synthesis water is used as solvent.

21 - Test for particle size by laser diffraction (Annex 3)
22 Micronised
23 95% of particles not more than 5 µm
24 100% of particles not more than 10 µm
25 Non-micronised
26 d(0.10) not more than 30 µm
27 d(0.50) not more than 100 µm
28 d(0.90) not more than 250 µm

29 The substance is packed in a double polyethylene bag placed in a multi-layer
30 (polyester/aluminium/nylon/linear polyethylene) bag.

Address: 7 Allée Kastner, CS 30026
F-67061 Strasbourg (France)
Tel: +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>

- 31 The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or animal origin in the manufacture of the substance.
- 32
- 33 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality, safety or efficacy of the substance.
- 34
- 35 Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good Manufacturing Practice and in accordance with the dossier submitted.
- 36
- 37 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 38
- 39 This certificate is renewed from **13 February 2013** according to the provisions of Resolution **AP-CEP (07) 1**, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent amendment, and the related guidelines.
- 40
- 41 This certificate has three annexes, the first of 1 page, the second of 4 pages and the third of 3 pages.
- 42
- 43 This certificate has:
- 44 lines.

On behalf of the
Director of EDQM

Strasbourg, 30 May 2018

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

NEWCHEM S.p.A., as holder of the certificate of suitability
R1-CEP 2006-093-Rev 02 for Fluticasone propionate

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-67061 Strasbourg (France)
Tel: +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>



Caratteristiche dell'API

Test aggiuntivo

Contenitore



Certification of Substances Department

Certificate of suitability
No. R1-CEP 2005-055-Rev 03

1 *Name of the substance:*
2 **FLUTICASONE PROPIONATE**

3 *Name of holder:*
4 **CORAL DRUGS PRIVATE LIMITED**
5 1001 Akash Deep Building
6 26-A Barakhamba Road
7 India-110 001 New Delhi

8 *Site(s) of production:*
9 **SEE ANNEX 1**

10 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**
11 **R1-CEP 2005-055-REV 02**

12 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent
13 processes (including purification) for this substance on the site(s) of production listed in annex, we
14 certify that the quality of the substance is suitably controlled by the current version of the
15 monograph **FLUTICASONE PROPIONATE** no. 1750 of the European Pharmacopoeia, current
16 edition including supplements, only if it is supplemented by the test(s) mentioned below, based on
17 the analytical procedure(s) given in annex.

18 - Test for residual solvents by gas chromatography (Annex 2)
19 Dichloromethane not more than 300 ppm
20 Methanol not more than 1500 ppm
21 Acetonitrile not more than 100 ppm

22 In the last steps of the synthesis water is used as solvent.

23 The re-test period of the substance is 3 years if stored in double polyethylene bags in triple
24 polyethylene laminated bags, placed in fibre or polyethylene drums.

25 The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or animal
26 origin in the manufacture of the substance.

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

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

Address: 7 Allée Kastner, CS 30026
F-67061 Strasbourg (France)
Tel: +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>

- 31 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 32 This certificate is renewed from **27 February 2012** according to the provisions of Resolution
- 33 AP-CSP (07) 1, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent
- 34 amendment, and the related guidelines.
- 35 This certificate has two annexes, the first of 1 page and the second of 2 pages.
- 36 This certificate has:
- 37 lines.

On behalf of the
Director of EDQM

Strasbourg, 25 September 2020

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

Coral Drugs Private Limited, as holder of the certificate of suitability
R1-CEP 2005-055-Rev 03 for Fluticasone propionate

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-67061 Strasbourg (France)
Tel: +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>



Test aggiuntivo

Retest period

CEP

- Copia del(i) CEP viene fornita nel modulo 3.2.R (e nell'annex 5.10 dell'application form, nel Modulo 1)
- Il CEP garantisce la compliance alla monografia di Eur. Ph, ma non la compliance alle GMP
- Il CEP non è (e non sostituisce) un certificato GMP 
- I siti produttivi vengono ispezionati sulla base di una risk evaluation (non ispezioni di routine)
- Quindi, un CEP può essere rilasciato indipendentemente dall'ispezione del sito di produzione
- In caso di esito negativo dell'ispezione: sospensione o ritiro del CEP



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

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

QP declaration

- Required for all registered API manufacturing sites and finished product manufacturing (EEA)/ importation/batch certification sites that may use the API
- Required for marketing authorisations to confirm that the active substance has been manufactured in accordance with good manufacturing practice for medicinal products
- Required for all relevant submissions, regardless of the means by which the data requirements for the API are met – either by an EDQM CEP Certificate of Suitability, Active Substance Master File (ASMF) or full details in the dossier
- 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)
- It is based upon an audit of the active substance manufacturer(s), but “Off-site” audit as exceptional case (e.g. atypical API , travel difficulties)

QP declaration – Annex 5.22

- ☒ 5.22 For each active substance, attach a declaration(s) from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holders (i.e located in EEA) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material that the active substance is manufactured in compliance with the principles and guidelines of good manufacturing practice for starting materials. Alternatively, such declaration may be signed by one Qualified Person on behalf of all QPs involved (provided this is clearly indicated). The declaration should refer to an audit and the date of the audit.

Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template" EMA/196292/2014

The objective of this guidance and the Qualified Person (QP) declaration template is to emphasise the importance of providing a valid declaration, to harmonise the format for the declaration, to forestall questions during assessment, and to enhance the efficiency of the regulatory process, including the timely processing of relevant regulatory submissions.

Applicants are therefore strongly recommended to use the template to facilitate the validation of regulatory submissions and their review.

QP declaration

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

- 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.
- State the site name and address in detail, including the building numbers (if applicable).
- 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

...

QP declaration

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:

PART D: QP declaration of GMP compliance

I declare that:..

QP Responsibility..

- I am a QP with specific responsibility for GMP compliance of the active substance manufactured at the sites listed in Part A and I am authorised to make this declaration.
- The audit report(s) and all the other documentation relating to this declaration of GMP compliance of the active substance manufacturer(s) will be made available for inspection by the competent authorities, if requested.

GMP Compliance..

- The manufacture of the named active substance at sites given in Part A is in accordance with the detailed guideline on good manufacturing practice for active substances used as starting materials as required by Article 46(f) of Directive 2001/83/EC and Article 50(f) of Directive 2001/82/EC.
- This is based upon an audit of the active substance manufacturer(s).
- The outcome of the audit confirms that the manufacturing complies with the principles and guidelines of good manufacturing practice.

Audit..

- 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).
- In all cases, the audit(s) was/were conducted by properly qualified and trained staff, in accordance with approved procedures.

Responsibilities in the case of multiple MIAH(s):..

- This declaration is made on behalf of all the involved QPs named on the relevant MIAH(s) specified in Part B;
- A documented procedure defining GMP responsibilities is in place and that technical agreements exist between the named companies concerning management of GMP responsibilities.

Part E: Name and Signature of QP responsible for this Declaration

API – sostanze attive

Considerazioni finali

Richiesta conformità a:

- Allegato I D.L.vo 219/2006
- EudraLex - Volume 2 "Notice to Applicants" (CTD)
- Farmacopea Europea, ove applicabile (legally binding)
- Linee guida europee (facilitano la valutazione, il controllo e l'approvazione della documentazione presentata, tuttavia possono essere adottati approcci alternativi, purché opportunamente giustificati)

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)

32P

Drug Product

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

Descrizione generale del prodotto finito e della sua composizione

- Forma farmaceutica
- Composizione: lista dei componenti con le rispettive quantità, incluso overage o overfill, funzione di ciascun componente e standard di qualità (monografia o specifiche del produttore).
- Descrizione del/i diluente/i per la ricostituzione (se pertinente)
- Tipo di contenitore e sistema di chiusura

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

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 Microbiological Attributes

3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

- Informazioni su tutti gli studi condotti per stabilire che la forma farmaceutica, la formulazione, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, gli attributi microbiologici e le istruzioni per l'uso sono appropriati per lo scopo indicato nella domanda
- Descrizione sulla formulazione e sugli attributi di processo (parametri critici) che possono influenzare la riproducibilità dei lotti, le prestazioni del prodotto e la qualità del prodotto farmaceutico
- La sezione deve essere corredata di dati supportivi e di risultati di studi specifici, o anche riferimenti di letteratura
- E' possibile fare riferimento a ulteriori dati di supporto riportate nelle sezioni non cliniche (M4) e/o cliniche (M5) del dossier

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.1 Components of the Drug Product

- Caratterizzazione chimico-fisica del principio attivo ai fini della performance del prodotto finito: solubilità, polimorfismo, distribuzione della grandezza particellare
- Compatibilità tra i componenti della formulazione (API-eccipienti; API-API in caso di associazioni)
- Impatto degli eccipienti sulla performance del prodotto: la scelta e la funzione di ciascun eccipiente devono essere giustificate e discusse e la scelta e la funzione degli eccipienti
- Eventuale uso di conservanti: *"...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

3.2.P.2.2 Drug Product

- Sviluppo della formulazione finale: breve descrizione dello sviluppo del prodotto finale prendendo in considerazione la via di somministrazione e di utilizzo proposta.
- Risultati di studi comparativi in vitro (ad es. dissoluzione) o comparativi in vivo (ad es. bioequivalenza) - confronto puntuale con il medicinale di riferimento in caso di medicinali equivalenti
- Overages/Overfill (se pertinente)
- Caratteristiche fisico-chimiche della formulazione: pH, forza ionica, dissoluzione, ridispersione, ricostituzione, distribuzione granulometrica, aggregazione, polimorfismo, proprietà reologiche, etc..

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

Devono essere discusse la scelta e l'ottimizzazione del processo di produttivo (descritto in 3.2.P.3.3) con particolare riferimento ai suoi aspetti critici, se esso influenza le proprietà chimico fisiche del p.a. (es. forma polimorfa).

Se pertinente, deve essere descritto e giustificato il metodo di sterilizzazione.

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.4 Container Closure System

Devono essere discussi:

- l'idoneità del sistema di confezionamento e chiusura (descritto in 3.2.P.7) utilizzato per lo stoccaggio, il trasporto (spedizione) e l'uso del prodotto finito
- la scelta dei materiali, la protezione dall'umidità e dalla luce, la compatibilità dei materiali di costruzione con la forma farmaceutica finale (inclusi extractables e leachables)
- la sicurezza dei materiali di costruzione
- la performance del dispositivo (ad es. la riproducibilità della erogazione della dose dal dispositivo quando esso è presentato come parte del prodotto farmaceutico)
- eventuale confronto con il reference product (in caso di medicinali equivalenti)

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.5 Microbiological Attributes

Devono essere discussi (ove pertinente):

- gli attributi microbiologici della forma farmaceutica
- la selezione e l'efficacia dei sistemi di conservazione nei prodotti contenenti conservanti antimicrobici.
- la scelta di non eseguire il test dei limiti microbici per i prodotti non sterili
- l'integrità del sistema di chiusura del contenitore per prevenire la contaminazione microbica, per i prodotti sterili

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.6 Compatibility

Deve essere discussa (ove pertinente) la compatibilità del prodotto farmaceutico con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di dosaggio (ad es. la precipitazione del principio attivo in soluzione, l'assorbimento sui contenitori per infusione di iniezione, la stabilità del medicinale ricostituito), al fine di supportare quanto riportato nel §6.6. dell'SPC.

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

Deficiencies più comuni

- I dati non supportano l'equivalenza tra medicinale di riferimento e quello in domanda (dati di dissoluzione non comparabili; formulazione non del tutto sovrapponibile; mancate giustificazioni a supporto delle eventuali differenze)
- Gli studi di interazione tra sistema di confezionamento e chiusura e prodotto (studi di extractables e leachables) non sono soddisfacenti per supportare la sicurezza del sistema scelto
- Lo sviluppo del processo produttivo non è dettagliato e non riflette quanto riportato in sezione 3.2.P.3.3
- La performance del dispositivo (quando presentato come parte del prodotto farmaceutico) non garantisce la ripetibilità della dose erogata e/o non è comparabile con quella del dispositivo associato al medicinale di riferimento

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): devono essere corrispondenti alle Autorizzazioni alla Produzione (MIAs) e/o ai certificati GMP presenti nel modulo 1 (3.2.P.3.1)
- Batch formula (componenti, le loro quantità per lotto, il riferimento allo standard qualitativo) (3.2.P.3.2)
- Descrizione del processo produttivo e relativi controlli in-process (IPC), con flow chart e descrizione narrativa, e holding times (3.2.P.3.3)
- Controllo degli step critici e degli intermedi di processo (3.2.P.3.4)
- Convalida del processo produttivo (evidenza della ripetibilità di un processo in grado di fornire un prodotto le cui caratteristiche soddisfano le specifiche definite)

3.2.P.3 Manufacture

Deficiencies più comuni

- Il batch size proposto non è supportato da convalida, il processo non è adeguatamente convalidato, non sono definiti holding times (rif. *Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, Corr.1*)
- Il processo produttivo non è descritto con sufficiente dettaglio, non sono definiti gli IPC
- I controlli sugli step critici non sono adeguati/adeguatamente giustificati

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

3.2.P.4 Control of Excipients

- In caso di eccipienti descritti in Ph.Eur. o in una Farmacopea di uno Stato Membro è possibile presentare dati ridotti nelle sezioni relative a: specifiche, procedure analitiche, convalida delle procedure analitiche e giustificazione delle specifiche (rif. *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product, EMEA/CHMP/QWP/396951/2006*)
- Per gli eccipienti di origine umana o animale (es. gelatina utilizzata nelle capsule) devono essere fornite informazioni (o il CEP) riguardo a: fonte, specifiche, descrizione dei test eseguiti, dati di sicurezza, relativamente alla possibile presenza di agenti responsabili di TSE (*Transmissible Spongiform Encephalopathie*), per valutare il rischio rispetto alla potenziale contaminazione (con riferimento alla sezione 3.2.A.2)
- Novel excipients: si tratta di eccipienti utilizzati per la prima volta in un prodotto farmaceutico o mediante una nuova via di somministrazione e devono essere forniti dettagli completi di produzione, caratterizzazione e controlli, con riferimenti ai dati supportivi sulla sicurezza (con riferimento alla sezione 3.2.A.3)

3.2.P.4 Control of Excipients

- Attenzione alla composizione in eccipienti nel caso di formulazioni pediatriche
- Le relative sezioni del Foglio Illustrativo devono essere redatte conformemente all' *Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'* in vigore dal 9 ottobre 2017

Eccipienti e Informazioni per il Foglio Illustrativo					
Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
Aspartame (E 951)	09/10/2017	Orale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di aspartame per <dose> equivalente a x mg/<peso><volume>. Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché 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.
Benzalconio cloruro	09/10/2017	Oftalmica	Zero	Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. Tolga le lenti a contatto prima di usare questo medicinale e aspetti 15 minuti prima di riapplicarle. Benzalconio cloruro può anche causare irritazione agli occhi specialmente se ha l'occhio secco o disturbi alla cornea (lo strato trasparente più superficiale dell'occhio). Se prova una sensazione anomala all'occhio, di bruciore o dolore dopo aver usato questo medicinale, parli con il medico.	Dai limitati dati disponibili non ci sono differenze nel profilo di eventi avversi nei bambini rispetto agli adulti. Ad ogni modo generalmente gli occhi dei bambini reagiscono in maniera più marcata rispetto agli occhi degli adulti. L'irritazione nei bambini può quindi interferire con l'aderenza alla terapia. Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Da usare con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea.
Ciclodestrine Per esempio: Alfadex Betadex (E 459) γ-ciclodestrina Solfobutil etere-β-ciclodestrina (SBE β CD) Idrossipropil betadex β-CD metilato a caso (randomly methylated β-CD)	09/10/2017	Tutte	20 mg/kg/giorno	Questo medicinale contiene x mg di ciclodestrina(e) per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>.>. Non usi nei bambini con meno di 2 anni di età se non diversamente raccomandato dal medico.	I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato. Ciclodestrine (CD) sono eccipienti che possono influenzare le proprietà (come la tossicità o l'assorbimento cutaneo) del principio attivo e di altri medicinali. Gli aspetti di sicurezza delle CD sono stati considerati durante lo sviluppo e la valutazione di sicurezza del medicinale e sono chiaramente indicati nell'RCP. Le informazioni sugli effetti delle CD nei bambini con meno di 2 anni di età sono insufficienti. Quindi, la valutazione del rapporto benefico/rischio per il paziente deve essere fatta caso per caso. Sulla base di studi sull'animale e sulla esperienza clinica, gli effetti dannosi delle CD non sono attesi a dosi inferiori a 20 mg/kg/giorno.

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), con riferimento ai range previsti e allo standard di qualità (monografia di Farmacopea o in-house). Si tratta di un set di specifiche atte a garantire la qualità del prodotto finito prima del rilascio sul mercato e dopo shelf life, mediante dei test che controllano tutti gli attributi ritenuti critici già nella fase di sviluppo farmaceutico per quel determinato tipo di prodotto (3.2.P.5.1)
- Le procedure analitiche utilizzate per il rilascio del prodotto finito vanno descritte dettagliatamente e convalidate, ma in caso di metodiche ufficiali di Farmacopea è sufficiente citare solo il relativo riferimento e non è necessario presentare la convalida del metodo (3.2.P.5.2 e 3.2.P.5.3)
- Certificati di analisi dei lotti di prodotto finito (3.2.P.5.4)
- Caratterizzazione delle impurezze (ove non già fornita nella sezione 3.2.S.3.2) (3.2.P.5.5)
- Giustificazione delle specifiche (3.2.P.5.6)

3.2.P.5 Control of Drug Product

Specifiche Esempio 1

TESTS	METHOD OF ANALYSIS*	SPECIFICATIONS	
		RELEASE	SHELF-LIFE
APPEARANCE	MDA1562	Oval-shaped, biconvex, film-coated tablets approximately 20.5 mm x 9.5 mm, pink, debossed with "S476" on one side and plain on other	Oval-shaped, biconvex, film coated tablets approximately 20.5 mm x 9.5 mm, pink, debossed with "S476" on one side and plain on other side
SITAGLIPTIN IDENTIFICATION (HPLC)	MDA2132	The retention time of the major peaks in sample chromatogram should correspond to those of the standard chromatogram obtained in the Assay	-
SITAGLIPTIN IDENTIFICATION (UV)	MDA2132	The UV spectrum of the standard solution should correspond to that of UV spectrum of the test solution.	-
METFORMIN HCL IDENTIFICATION (HPLC)	MDA2132	The retention time of the major peaks in sample chromatogram should correspond to those of the standard chromatogram obtained in the Assay	-
METFORMIN HCL IDENTIFICATION (UV)	MDA2132	The UV spectrum of the standard solution should correspond to that of UV spectrum of the test solution	-
WATER CONTENT (KF)	MDA2135	NMT 3.0 %	NMT 5.0 %
UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS (CONTENT UNIFORMITY) SITAGLIPTIN	Ph Eur 2.9.40 MDA2136	AV \leq L1;L2 L1 = 15 (n = 10) L2 = 25 (n = 30) Complies with method 2.9.40.	-
UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS (MASS VARIATION) METFORMIN HCL	MDA1626		
SITAGLIPTIN ASSAY (HPLC)	MDA2132	95.0-105.0%	95.0-105.0%
METFORMIN HCL ASSAY (HPLC)			
SITAGLIPTIN DISSOLUTION TEST (30 min)	Ph Eur (2.9.3) MDA2131	NLT 85 % (Q) Report level as S1, S2, S3	NLT 85 % (Q) Report level as S1, S2, S3
METFORMIN HCL DISSOLUTION TEST (30 min)			
RELATED SUBSTANCES (HPLC)			
SITAGLIPTIN			
Unknown impurities	MDA2133	NMT 0.2%	NMT 0.2%
Total impurities		NMT 0.5%	NMT 0.5%
METFORMIN HCL			
Unknown impurities	MDA2134	NMT 0.1%	NMT 0.1%
Total impurities		NMT 0.5%	NMT 0.5%
MICROBIAL CONTROL : ⁽⁴⁾			
TAMC	MA 100 Ph. Eur (5.1.4, 2.6.12 and 2.6.13)	NMT 10 ³ CFU/g	NMT 10 ³ CFU/g
TYMC		NMT 10 ² CFU/g	NMT 10 ² CFU/g
<i>E. coli</i>		Absence in 1 g	Absence in 1 g

3.2.P.5 Control of Drug Product

Specifiche Esempio 2

Parameter	Specification	
	Batch release	Shelf-life
<i>Appearance</i> (Ph. Eur.* 2.2.2)	clear, colourless or slightly brownish (not more intensively coloured than B5)	
<i>pH value</i> (Ph. Eur.* 2.2.3)	5.0 - 6.0	5.0 - 6.0
<i>Filling volume</i> (3.2.P.5.2)	nl nominal volume***	nl nominal volume****
<i>Identity of levetiracetam</i>		
<i>1. HPLC</i>	RT corresponds to RT of reference standard	
<i>2. Optical rotation</i> (Ph. Eur.* 2.2.7)	-76.0° - 82.0°	-76.0° - 82.0°*****
<i>Identity methyl-4-hydroxybenzoate</i>	corresponding to reference standard	corresponding to reference standard
<i>Identity propyl-4-hydroxybenzoate</i>	corresponding to reference standard	corresponding to reference standard
<i>Assay levetiracetam</i> (HPLC)	100.0 mg/ml (95.0 - 105.0 %)	
<i>Antimicrobial preservative content</i> (methyl-4-hydroxybenzoate)	1.5 mg/ml (90.0 - 110.0 %)	
<i>Antimicrobial preservative content</i> (propyl-4-hydroxybenzoate)	0.3 mg/ml (90.0 - 110.0 %)	
<i>Uniformity of mass of delivered doses</i> (Ph. Eur.* 2.9.27)	According to Ph. Eur.* 2.9.27	According to Ph. Eur.* 2.9.27*****
<i>Purity</i> (HPLC)		
<i>Impurity Etracrid</i>	nmf 0.30 %	nmf 0.30 %
<i>Unspecified unidentified impurities, single</i>	nmf 0.10 %	nmf 0.10 %
<i>Total impurities</i>	nmf 0.50 %	nmf 0.50 %
<i>Enantiomeric purity</i> (dexetiracetam)	nmf 0.50 %	nmf 0.50 %
<i>Microbiological purity</i> (Ph. Eur.* 2.6.12/13)**	<i>every 10th batch</i> according to Ph. Eur.* 5.1.4 (aqueous preparations for oral use) TAMC: max 10 ² CFU / ml TYMC: max 10 ¹ CFU / ml E. coli absent in 1 ml solution	<i>at the beginning and the end of the period</i> according to Ph. Eur.* 5.1.4 (aqueous preparations for oral use) TAMC: max 10 ² CFU / ml TYMC: max 10 ¹ CFU / ml E. coli absent in 1 ml solution

3.2.P.5 Control of Drug Product

- Sezione 3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities

In questa sezione va presentato il Risk Assessment sulle impurezze elementali previsto dalla Linea Guida ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities (EMA/CHMP/ICH/353369/2013).

"The guideline applies to new finished drug products (as defined in ICH Q6A and Q6B) and new drug products containing existing drug substances."

- Sezione 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)

In questa sezione va presentata la Risk Evaluation sulle nitrosammine



EMA/425645/2020
22 February 2021



European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human medicines

January 2023
CMDh/412/2019, Rev.19

CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines

3.2.P.5 Control of Drug Product Deficiencies più comuni

- Le specifiche non includono i test previsti dalla Ph. Eur. per quella determinata forma farmaceutica
- Le specifiche non includono test correlati a biodisponibilità/efficacia (test di dissoluzione) e sicurezza (impurezze o sterilità ed endotossine batteriche per prodotti sterili)
- Le specifiche non sono allineate con quanto previsto da specifiche Linee Guida o monografie di Ph. Eur., per una data tipologia di prodotto (es. medicinali ad uso inalatorio; preparazioni nasali)
- I metodi analitici in-house non sono stati convalidati in accordo a quanto previsto dalla Linea Guida *ICH guideline Q2(R2) on validation of analytical procedures* *Validation of analytical procedures: text and methodology*
- I risultati delle analisi sui lotti non confermano la consistency tra i lotti e l'uniformità del prodotto
- Le specifiche proposte non sono adeguatamente giustificate e/o non sono supportate dai dati di analisi sui lotti (in 3.2.P.5.4) e dai dati di stabilità (in 3.2.P.8.3)

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

- Informazioni sugli standard di riferimento utilizzati per testare prodotto finito (se non precedentemente previsto in 3.2.S.5)
- Cross reference con la sezione 3.2.S.5

3.2.P.7 Container Closure System

- Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del sistema di chiusura, compresa l'identità dei materiali di costruzione di ciascun componente del confezionamento primario e le relative specifiche (descrizione, identificazione, dimensioni critiche, disegni tecnici).
- Deve essere documentata la compliance alla Farmacopea Europea e al REGOLAMENTO (UE) N. 10/2011 per 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.
- La scelta del contenitore deve essere giustificata in base alle proprietà fisico-chimiche del prodotto (ad es. se fornisce adeguata protezione dalla contaminazione microbica)
- Devono essere riportati 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 i componenti del prodotto finito (in particolare per materiale plastico contenente formulazioni liquide)
- Deve essere specificato se il sistema di chiusura è *child proof* (ove pertinente)
- Deve essere specificato che i contenitori descritti sono gli stessi utilizzati negli studi di stabilità

3.2.P.8 Stability

3.2.P.8 Stability

3.2.P.8.1 Stability Summary

3.2.P.8.2 Post Approval Stability

3.2.P.8.3 Stability Data

3.2.P.8 Stability

Gli studi di stabilità devono fornire i dati per determinare e supportare:

- la shelf life (periodo di validità) proposta
- le condizioni di conservazione del prodotto medicinale
- Devono essere descritti gli studi condotti (in condizioni long-term, intermediate, accelerate), i protocolli usati, i risultati ottenuti e le relative conclusioni su condizioni di conservazione e periodo di validità sia nel confezionamento primario integro che, se necessario, dopo la prima apertura (stabilità "in-use")
- I dati di stabilità vanno presentati in forma appropriata (stability summary in forma narrativa e dati con tabelle e/o grafici)
- Devono essere forniti i protocolli degli studi di stabilità post-approval
- Gli studi di stabilità devono essere condotti in accordo a quanto previsto dalle Linee Guida ICH e CHMP/QWP in materia

3.2.P.8 Stability

Esempio Stability Studies

Bulk Batch number: 2020C238		Manufacturing date: March 2020		
Batch size: 100,000 film-coated tablets		Initial testing time: May 2020		
Storage temperature: 40°C ± 2°C / 75 % r.h. ± 5 %		Start of stability testing: May 2020		
Packaging material: PVC-Aluminium - blister, packaged in a cardboard box				
Storage time (months)		0	3	6
Analyses	Specifications			
General Test				
Appearance	Yellow coloured, round, and biconvex film-coated tablets, without a break-score	Corr.	Corr.	Corr.
Assay				
Assay Perampanel	2.0 mg ± 5 % (95.0 - 105.0 %)	97.5 %	98.5 %	97.5 %
Purity Tests				
Determination of Water	≤ 8.0 %	5.0 %	6.7 %	6.6 %
Related substances of Perampanel				
Perampanel N-Oxide	≤ 0.5 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %
Single unknown impurity	≤ 0.2 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %
Total impurities	≤ 1.0 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %
Pharmaceutical Tests				
Dissolution test	≥ 85 % (Q = 80 %) after 15 min	Level S ₂ : 96 %	98 %	Level S ₂ : 93 %
Microbiological Requirements				
Microbiological limit tests				
TAMC	≤ 10 ⁶ CFU/g	Corr.	—	Corr.
TYMC	≤ 10 ⁶ CFU/g			
E. coli	abs. in 1 g			

Accelerated
Conditions

Bulk Batch number: 2020C238		Manufacturing date: March 2020									
Batch size: 100,000 film-coated tablets		Initial testing time: May 2020									
Storage temperature: 25°C ± 2°C / 60 % r.h. ± 5 %		Start of stability testing: May 2020									
Packaging material: PVC-Aluminium - blister, packaged in a cardboard box											
Storage time (months)		0	3	6	9	12	18	24	36	48	60
Analyses	Specifications										
General Test											
Appearance	Yellow coloured, round, and biconvex film-coated tablets, without a break-score	Corr.	Corr.	Corr.	Corr.	Corr.	Corr.				
Assay											
Assay Perampanel	2.0 mg ± 5 % (95.0 - 105.0 %)	97.5 %	98.0 %	97.0 %	96.5 %	97.0 %	98.0 %				
Purity Tests											
Determination of Water	≤ 8.0 %	5.0 %	6.4 %	6.2 %	6.1 %	6.3 %	6.3 %				
Related substances of Perampanel											
Perampanel N-Oxide	≤ 0.5 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %				
Single unknown impurity	≤ 0.2 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %				
Total impurities	≤ 1.0 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %	< 0.1 %				
Pharmaceutical Tests											
Dissolution test	≥ 85 % (Q = 80 %) after 15 min	Level S ₂ : 96 %	98 %	98 %	96 %	93 %	96 %				
Microbiological Requirements											
Microbiological limit tests											
TAMC	≤ 10 ⁶ CFU/g	Corr.	—	—	—	Corr.	—				
TYMC	≤ 10 ⁶ CFU/g										
E. coli	abs. in 1 g										

Long term
Conditions

3.2.P.8 Stability

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***	Do not refrigerate or freeze
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
5°C ± 3°C (long term)	Store in a refrigerator or Store and transport refrigerated **** **	Do not freeze
Below zero	Store in a freezer or Store and transport frozen ***** **	

Guideline on declaration of storage conditions (CPMP/QWP/609/96/Rev 2)

3.2.P.8 Stability

Deficiencies più comuni

- Gli studi non sono condotti in accordo alle Linee Guida di riferimento
- I dati presentati non giustificano:
 - le specifiche previste per la shelf life (es: limiti troppo ampi per le impurezze/water content)
 - il periodo di validità proposto (non sono presentati dati di analisi statistica a supporto di una eventuale estrapolazione, *rif. ICH Q1E CPMP/ICH/420/02*)
 - le condizioni di conservazione proposte
- I dati presentati sono insufficienti (*The long term testing and accelerated testing should cover a minimum of 6 months duration at the time of submission, rif. CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr*)
- Le differenze tra specifiche alla shelf life e quelle al rilascio non sono opportunamente giustificate
- I metodi analitici usati non sono gli stessi di quelli descritti nella sezione 3.2.P.5
- Gli studi di stabilità sono stati condotti in contenitori differenti da quelli proposti per la commercializzazione
- Non sono condotti gli studi di stabilità "in use" (es: per le presentazioni multidose; per i prodotti sterili)
- Quanto riportato nelle sezioni del Product Information (SPC/PL/label) non riflette i risultati degli studi di stabilità per periodo di validità e/o condizioni di conservazione (anche "in-use")

3.2.A APPENDICES

3.2.A

3.2.A.1 Facilities and Equipment

3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation

3.2.A.3 Excipients

3.2.A APPENDICES

- 3.2.A.1 Officine di produzione e attrezzature utilizzate (Biotech)
- 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation: informazioni sulla 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. (i dati completi sono riportati nella sezione 3.2.P.4)

3.2.R Regional Information

E' una sezione non armonizzata in quanto in essa è previsto l'inserimento di informazioni regionali, il cui contenuto può cambiare in base ai requisiti richiesti dal Paese di destinazione.

Per i Paesi UE:

- Schema della convalida del processo di produzione del prodotto finito
- Copia del(i) CEP
- Per i prodotti medicinali contenenti (o per i quali si utilizzano nel processo produttivo) materiali di origine umana o animale, l'Applicant deve dimostrare conformità alla "Note for guidance on minimising the risk of TSE" oppure, se disponibile, deve allegare il CEP TSE
- Medical Device: in caso di prodotti medicinali a cui sia associato un dispositivo (es: inhalers, nasal products), è necessario attenersi ai requisiti del Regolamento Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council

eCTD

eSubmission

eCTD v3.2

Home

Human eSubmission
eCTD v3.2
eCTD EU M1 specification

Veterinary eSubmission

eSubmission expert group

eSubmission expert group documents

External Links

The Common Technical Document (CTD) describes the organisation of modules, sections and documents to be used by an Applicant for a Marketing Authorisation for a medicinal product for human use agreed by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The electronic Common Technical Document (eCTD) allows for the electronic submission of the Common Technical Document (CTD) from applicant to regulator. While the table of content is consistent with the harmonised CTD, the eCTD also provides a harmonised technical solution to implementing the CTD electronically. In other words, an eCTD is the submission of PDF documents, stored in the eCTD directory structure, accessed through the XML backbone and with the files integrity guaranteed by the MD5 Checksum.

The current version of the eCTD specification to be used for CTD modules 2-5 is the [Electronic Common Technical Document Specification V3.2.2 \(PDF\)](#). More information about the standard can be found at the [ICH eCTD webpage](#).

For eCTD submissions within EU, the EU Module 1 eCTD Specification (see link below) should be used.

The eCTD format is mandatory to use for all submission types related to Marketing Authorisation for products within all EU procedures (i.e. Centralised, Decentralised and Mutual Recognition Procedures). In accordance with the [eSubmission Roadmap](#), Mandatory eCTD format is also stepwise introduced for National Procedures.

<https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>

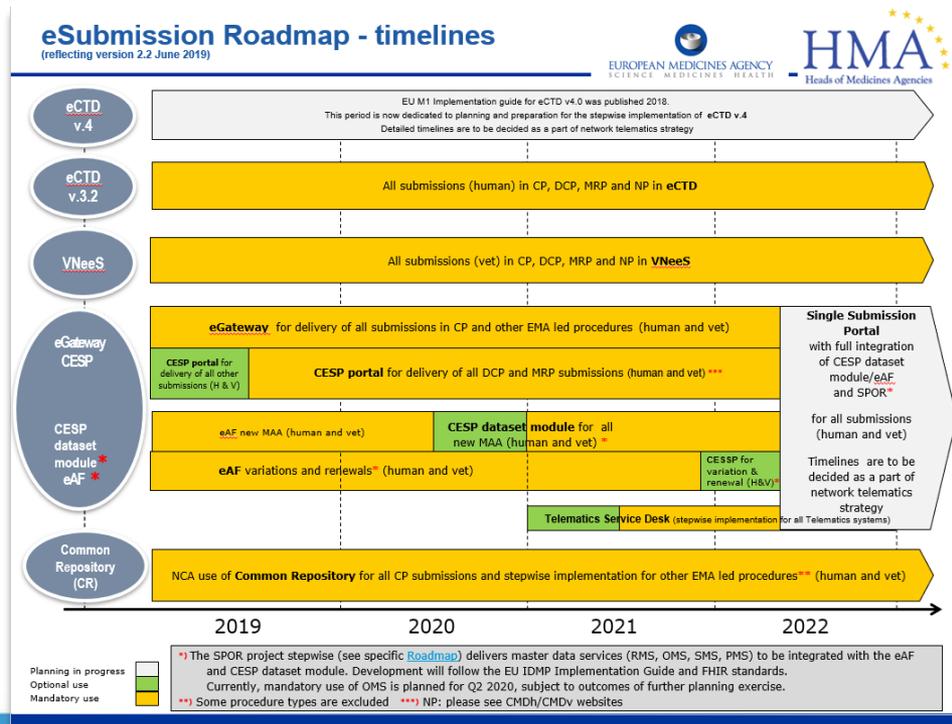
Sequence: set di informazioni e/o documenti elettronici sottomessi dall'applicant come domanda completa o come parte di essa.

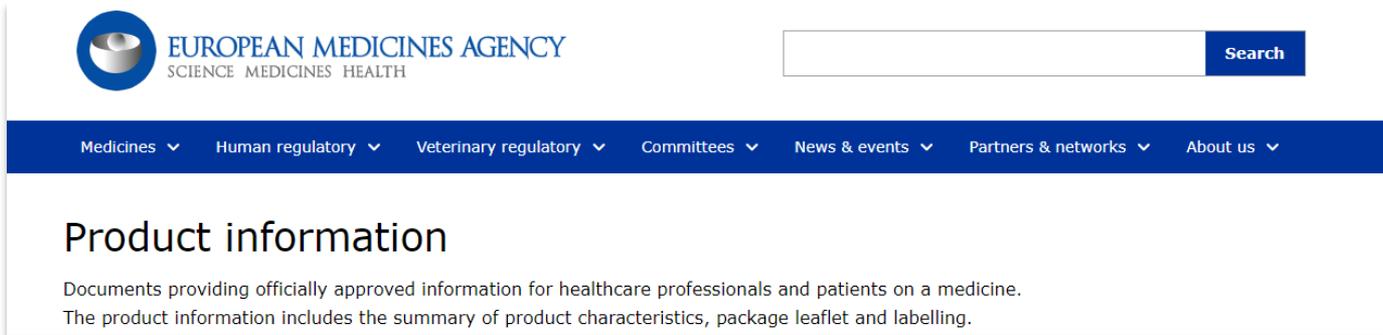
I numeri di sequence vengono utilizzati per distinguere tra diverse submission della stessa domanda durante il ciclo di vita del prodotto. Ciascuna nuova sequence contiene l'aggiornamento delle specifiche sezioni interessate: quando vengono presentate informazioni aggiuntive in risposta a domande o quando le informazioni in una sequenza precedentemente inviata vengono modificate (per qualsiasi ragione), il numero di sequenza avanzerà di conseguenza (ad es. 0001, 0002).

Sequence 0000: submission sequence

eCTD

Oggi l'eCTD è obbligatorio per tutte le procedure (centralizzate, decentrate, di mutuo riconoscimento, nazionali) e per le variazioni





The screenshot shows the top section of the European Medicines Agency (EMA) website. On the left is the EMA logo, a blue circle with a white pill. To its right is the text "EUROPEAN MEDICINES AGENCY" in blue, with "SCIENCE MEDICINES HEALTH" in smaller grey text below it. Further right is a search bar with a "Search" button. Below these elements is a dark blue navigation bar with white text and dropdown arrows for "Medicines", "Human regulatory", "Veterinary regulatory", "Committees", "News & events", "Partners & networks", and "About us". The main content area below the navigation bar has the heading "Product information" in a large, bold, black font. Underneath the heading is a short paragraph: "Documents providing officially approved information for healthcare professionals and patients on a medicine. The product information includes the summary of product characteristics, package leaflet and labelling."

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è un documento destinato principalmente agli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri) ed è una "carta di identità" del medicinale, costantemente aggiornata nel corso degli anni. Esso riporta tutte le informazioni fondamentali relative all'efficacia e alla sicurezza del farmaco.

Il Foglio Illustrativo (FI) è un documento destinato al paziente/utilizzatore. Esso contiene tutte le informazioni utili per un impiego quanto più sicuro e corretto del farmaco espresse in un linguaggio chiaro e facilmente comprensibile.

Le informazioni di "qualità" oggetto della valutazione del Modulo 3 si trovano in sezione specifiche del PI

Esempio 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM 2 g + 0,25 g /4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM 2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Ogni flaconcino di polvere contiene piperacillina (come sale sodico) equivalente a 2 g e tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,25 g.

Ogni flaconcino di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM 2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene 4,69 mmol (108 mg) di sodio.

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene piperacillina (come sale sodico) equivalente a 4 g e tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,5 g.

Ogni flaconcino di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione contiene 9,38 mmol (216 mg) di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare (la fiala di solvente è per esclusivo uso intramuscolare).
Polvere per soluzione per infusione.
Polvere di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fiala solvente: lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Quando PIPERACILLINA E TAZOBACTAM è usato in concomitanza con un altro antibiotico (ad es. aminoglicosidi), le sostanze devono essere somministrate separatamente. La miscelazione di antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può provocare una sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM non deve essere miscelato con altre sostanze in una siringa o flacone per infusione, poiché la compatibilità non è stata stabilita.

A causa dell'instabilità chimica, PIPERACILLINA E TAZOBACTAM non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere somministrata immediatamente.

Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini integri: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM 2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 flaconcino di vetro Tipo III contenente 2 g di piperacillina e 0,25 g di tazobactam + 1 fiala di vetro di Tipo I contenente 4 ml di soluzione di lidocaina allo 0,5%.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino di vetro Tipo II contenente 4 g di piperacillina e 0,5 g di tazobactam.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

3.2.P.2
3.2.P.4

3.2.P.2

3.2.P.1
3.2.P.2

3.2.P.8

3.2.P.7

Esempio 3

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di collirio contiene 50 microgrammi di latanoprost.
Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipiente con effetti noti: benzalconio cloruro 0,2 mg/ml.
Ogni flacone da 2,5 ml contiene 5,9647 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce oculari, soluzione (collirio).

La soluzione è un liquido chiaro incolore.

pH 6,4-7,0.

Osmolalità: 240-290 mOsm/kg.

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato bibasico anidro
Sodio cloruro
Acqua depurata

6.2. Incompatibilità

Studi *in vitro* hanno dimostrato la formazione di un precipitato se colliri contenenti tiomersal sono mescolate con Latanoprost. Se vengono usati questi farmaci, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità: 24 mesi.
Periodo di validità dopo l'apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2° - 8°C).

Tenere il contenitore nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura del contenitore: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Dopo quattro settimane dalla prima apertura il medicinale deve essere gettato, anche se non utilizzato completamente.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone in LDPE con tappo a vite in HPDE.

Ogni flacone contiene 2,5 ml di collirio, soluzione, corrispondenti a circa 80 gocce di soluzione.

Esempio 4

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione in contenitore monodose

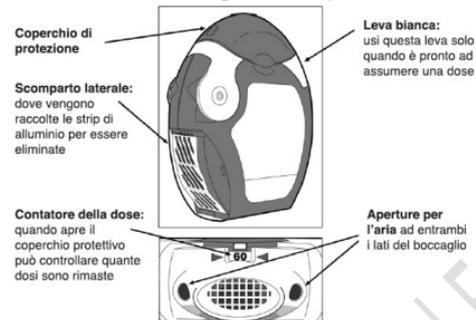
Budesonide/formoterolo fumarato diidrato
Medicinale equivalente

Istruzioni per l'uso

Il medico, l'infermiere o il farmacista le mostreranno come usare l'inalatore e verificheranno periodicamente che lo utilizzi correttamente.

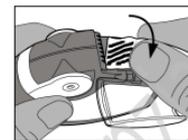
L'inalatore contiene 60 dosi di medicinale in forma di polvere in una strip di alluminio avvolta a spirale. L'inalatore ha un contatore di dosi che mostra quante dosi sono rimaste tramite un conto alla rovescia da 60 a 0. Quando saranno rimaste solo le ultime 10 dosi i numeri saranno su uno sfondo rosso.

L'inalatore non è riutilizzabile – getti l'inalatore quando è vuoto e lo sostituisci con uno nuovo.



Prima di utilizzare l'inalatore

- Aprire lo sportello trasparente dello scomparto laterale.
- Rimuovere la strip di alluminio dallo scomparto laterale strappandola attentamente per tutta la lunghezza contro i "denti" dello scomparto laterale, come mostrato nella figura sotto. **Non tirare o strappare** la strip.



Utilizzo dell'inalatore

Tenere l'inalatore tra le mani, come mostrato nelle figure.

3. Inalazione

- Espirare completamente stando lontano dal bocaglio dell'inalatore. **Non respirare mai direttamente nell'inalatore** in quanto ciò potrebbe influire sulla dose.
- Tenere l'inalatore in orizzontale con il **coperchio di protezione rivolto verso il basso**.
- Chiudere le labbra saldamente attorno al bocaglio.
- **Inspirare il più profondamente** e il più forte possibile attraverso l'inalatore, non attraverso il naso.



Assessment del Modulo 3

E' una valutazione complessa di tutta la documentazione presentata nel modulo 3, con continuo riferimento alle altre sezioni del dossier, quali:

- Modulo 1, per le informazioni amministrative (QP Declaration, CEP, certificati GMP/MIA)
- Modulo 4, per i dati pre-clinici/tossicologici
- Modulo 5, per i dati clinici, di bioequivalenza

Pertanto, è necessaria una interazione con gli assessors pre-clinici, clinici e con gli ispettori.

Può essere richiesto il supporto di esperti esterni.

Criteri per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)

Directive 2001/83 Article 1 – Definition of risk and **risk/benefit balance**

Risks: any risk relating to the quality, safety or efficacy of the medicinal product as regards patients' health or public health (any risk of undesirable effects on the environment)

Risk/benefit balance: an evaluation of the positive therapeutic effects of the medicinal product in relation to the risks as defined above

- La valutazione del rapporto rischio-beneficio di un prodotto si basa sull'assessment del dossier registrativo
- L'AIC viene concessa quando il bilancio beneficio-rischio di un medicinale è positivo, ovvero quando i benefici derivanti dall'uso di tale medicinale superano rischi connessi al suo utilizzo



Risk-Based Pharmaceutical Assessment

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 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 M4, M5
Impurities	Safety	Link to toxicology studies M4 Check all impurities are qualified.

Risk-Based Pharmaceutical Assessment

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



Un ringraziamento particolare alla dott.ssa Eugenia Cogliandro
per il supporto alla preparazione delle slides
e alla prof.ssa Carla Caramella per l'invito.
A voi, GRAZIE per l'attenzione!

Maria D'Alcamo

Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio

m.dalcamo@aifa.gov.it

<https://www.aifa.gov.it/>

aifa.gov.it

