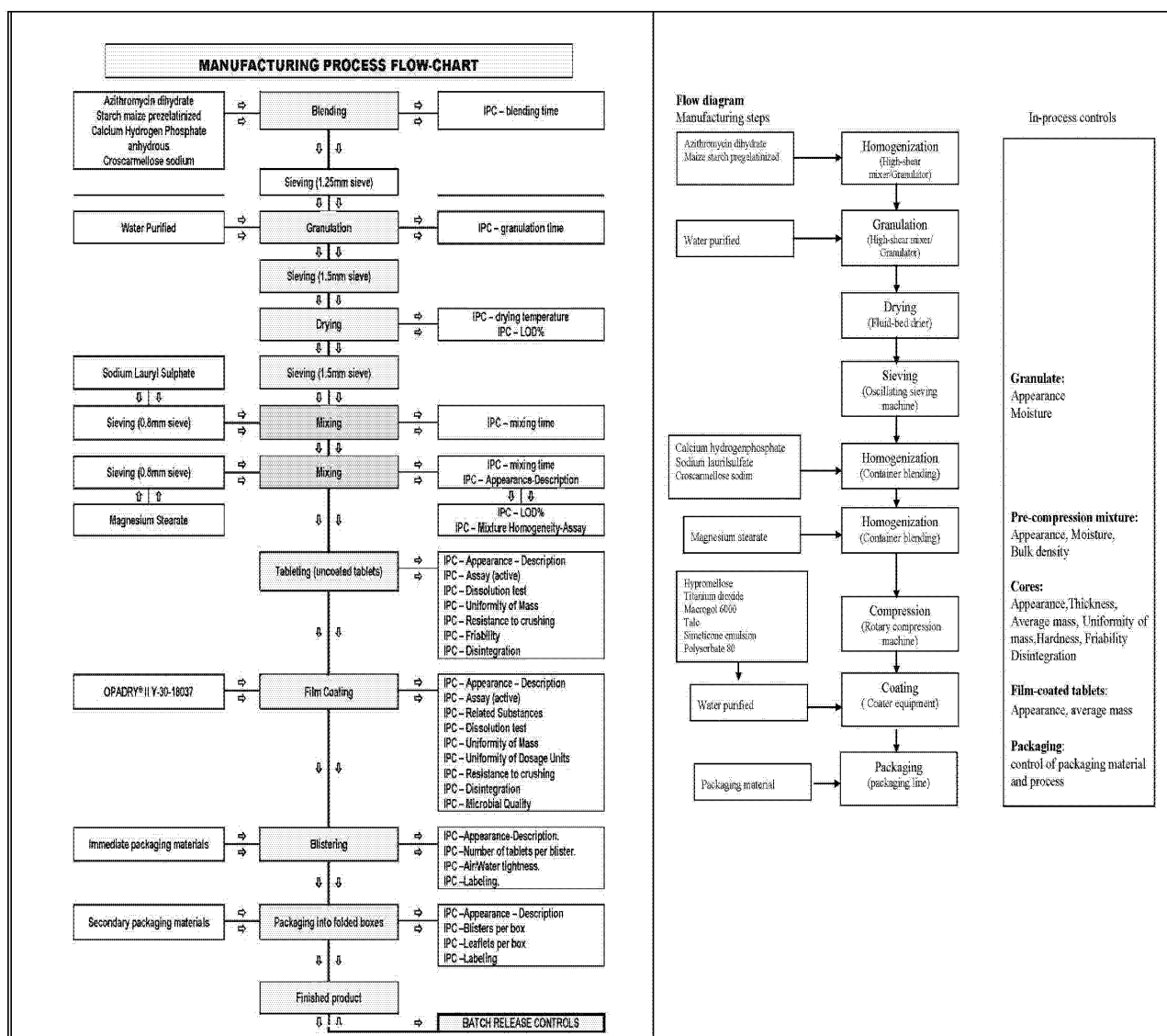


DA	A
2x Type IA_{IN}/B.III.1a)3 Presentazione di un nuovo CEP per la sostanza attiva da due nuovi fornitori: - Jubilant Life Science Limited in sostituzione di Alembic Limited - HEC PHARM CO., LTD. in aggiunta come ulteriore produttore API	
API manufacturers: Alembic Limited Village: Panelav, P.O.: Tajpura, Near Baska Taluka: Holol India-389 350 Panchmahal, Gujarat CEP No: R0-CEP 2007-165-Rev 00	API manufacturers: Jubilant Life Science Limited No. 18, 56, 57 & 58 KIADB Industrial Area Mysore District India-571 302 Nanjangud, Karnataka CEP No: R1-CEP 2007-119-Rev 01 HEC PHARM CO., LTD. No. 62 Binjiang Road China-443 300 Yidu, Hubei Province CEP No: R0-CEP 2007-230-Rev 04
Type IB/B.I.d.1a)4 Introduzione di un periodo di re-test supportato da dati reali per la sostanza attiva prodotta da Jubilant Life Science Limited	
---	Re-test period: 60 months



Type IB/B.II.b.1e) Sostituzione del sito di produzione, in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e degli imballaggi primario e secondario, per i medicinali non sterili.	
FAMAR S.A - ANTHOUSA PRODUCTION SITE 7, Anthoussa Avenue 153 44, Anthoussa Attica Greece	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130, 102 37 – Praha 10 Czech Republic
Type IA_{IN}/B.II.b.1b) Sostituzione del sito di confezionamento primario	
FAMAR S.A - ANTHOUSA PRODUCTION SITE 7, Anthoussa Avenue 153 44, Anthoussa Attica Greece	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130, 102 37 – Praha 10 Czech Republic
Type IA_{IN}/B.II.b.1a) Sostituzione del sito di confezionamento secondario	
FAMAR S.A - ANTHOUSA PRODUCTION SITE 7, Anthoussa Avenue 153 44, Anthoussa Attica Greece CIT S.r.l. Via Primo Villa 17, 20040 – Burago di Molgora (MB), Italy	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130, 102 37 – Praha 10 Czech Republic CIT S.r.l. Via Primo Villa 17, 20040 – Burago di Molgora (MB), Italy
Type IA_{IN}/B.II.b.2c)2 Sostituzione del sito responsabile del rilascio lotti, incluso il controllo dei lotti e le prove	
FAMAR S.A - ANTHOUSA PRODUCTION SITE 7, Anthoussa Avenue 153 44, Anthoussa Attica Greece	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130, 102 37 – Praha 10 Czech Republic
Type II/B.II.b.3b) Modifica del processo di produzione. Modifiche sostanziali al processo di produzione , tali da avere impatto significativo sulla qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale Si riporta la sintesi delle flow-charts del processo di produzione	



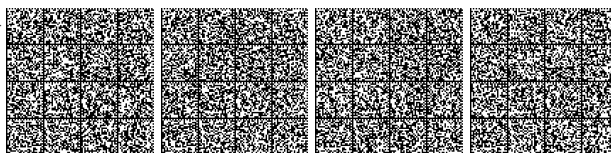


DA	A
Type IA/B.II.e.1a)1 Modifiche del confezionamento primario del prodotto finito, a) composizione quali-quantitativa; 1) forme farmaceutiche solide	
Primary packaging material: - PVC foil (0.250 mm) / PVDC (90 g/m2) / PE (0.025 mm)	Primary packaging material: - PVC foil (0.250 mm)

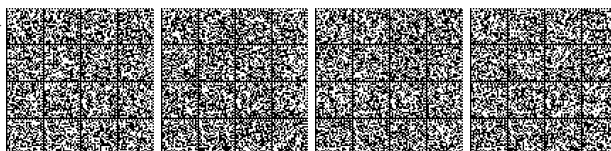


Type IB/B.II.b.4. a) Modifica della dimensione del lotto del prodotto finito, fino a 10 volte superiore la dimensione del lotto attualmente approvata. - Sostituzione della dimensione del lotto attualmente approvato -	
Batch size: 94.664 kg (100 000 tablets)	Batch size 1: 204.0 kg (240 000 tablets)

DA	A
Type IB/B.II.d.2a) Modifica minore della procedura di controllo già approvata per l'identificazione dell'Azitromicina mediante HPLC	
Type of the column: X-Terra RP18 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 70°C Detector: 215 nm Injection volume: 100 µl Flow rate: 1.0 ml/min Run time: 80 min	Type of the column: X-Terra RP18 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 40°C Detector: 215 nm Injection volume: 20 µl Flow rate: 1.0 ml/min Time of analyses: 11 minutes
Type IB/B.II.d.2d) Aggiunta di una procedura di controllo per l'identificazione dell'Azitromicina mediante IR	
---	Prepare KBr tablet from the mixture of powdered tablets of Azitrox and KBr (KBr : sample cca 10:1). Scan IR spectrum between 1500 - 2200 cm ⁻¹ on a suitable IR-spectrophotometer. Compare the spectrum with the spectrum of reference standard of azithromycin. Characteristic band about 1724 cm ⁻¹ identifies azithromycin.
Type IB/B.II.d.2d) Aggiunta di una procedura di controllo per l'identificazione del Titanio diossido	



---	Reagents: Methanol R Sulphuric acid R Potassium hydrogen sulphate R Hydrogen peroxide solution (30 per cent.) R Procedure: Insert 10 film-coated tablets to conical flask, add 30 ml of methanol and stir until the coating film is detached. Filter the solvent containing the coating film through a paper filter. Dry the paper filter with solid fraction at 100 °C for half-hour and, then, transfer it to a silica crucible to incinerate it. Allow to cool, add 2 ml of sulphuric acid and 100 mg of potassium hydrogen sulphate to the residue in the crucible and digest under heating. Allow to cool and transfer the solution to a test tube with 3.0 ml of water. Add hydrogen peroxide in drops cautiously. The orange colour is developed.
Type IB/B.II.d.2a) Modifica minore di una procedura di controllo già approvata: Titolo dell’Aztromicina in una compressa rivestita con film	
Type of the column: X-Terra RP18 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 70°C Detector: 215 nm Injection volume: 100 µl Flow rate: 1.0 ml/min Run time: 80 min	Type of the column: X-Terra RP18 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 40°C Detector: 215 nm Injection volume: 20 µl Flow rate: 1.0 ml/min Time of analyses: 11 minutes
Type IB/B.II.d.2a) Modifica minore di una procedura di controllo già approvata: Test di Dissoluzione	



Equipment: Paddle apparatus Rotation speed: 100 ± 2 rpm Medium: Buffer pH 5.8 ± 0.1 Medium volume: 1000 ml Time: 45 min Temperature: 37 ± 0.5°C <u>Chromatographic conditions:</u> Type of the column: X-Terra RP ₁₈ 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 70°C Detector: 215 nm Injection volume: 100 µl Flow rate: 1.0 ml/min Run time: 50 min	Equipment: Paddle apparatus Rotation speed: 100 rpm Medium: Buffer pH 6.0 ± 0.1 Medium volume: 900 ml Time: 30 min Temperature: 37 ± 0.5°C <u>Chromatographic conditions:</u> Type of the column: X-Terra RP ₁₈ 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 40°C Detector: 205 nm Injection volume: 50 µl Flow rate: 1.0 ml/min Run time: 11 min
Type IA/B.II.d.1a) Restringimento dei limiti della specifica del Test di Dissoluzione	
≥ 70 % in 45 minutes	Q = 70 % of declared amount in 30 min
Type IB/B.II.d.2a) Modifica minore di una procedura di controllo già approvata: Test delle impurezze	
Type of the column: X-Terra MS C18 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 60°C Detector: 210 nm Injection volume: 50 µl Flow rate: 1.0 ml/min Run time: 93 min	Type of the column: X-Terra MS C18 5 µm 250x4.6 mm Column temperature: 60°C Detector: 210 nm Injection volume: 50 µl Flow rate: 1.0 ml/min Run time: 85 min
Type IA/B.II.d.1a) Restringimento dei limiti di specifica test delle impurezze (limite per l'impurezza G)	
not more than 0.5%	NMT 0.2 %
Type IA/B.II.d.1d) Deletion of a non-significant specification parameter: Disintegration	
Max 30 min (on 6 tabs) According to Ph. Eur. requirements Ph. Eur. (2.9.1)	---



DA	A
Contenuta d'acqua (metodo Karl Fisher) (rilascio e alle fine del periodo di validità)	
Maximum 5.0%	Maximum 6.0%

	DA	A
Type II/B.II.a.3b)2: Modifica della composizione del prodotto finito che include modifiche quali-quantitative di più eccipienti che possono avere un impatto significativo sulla sicurezza, qualità ed efficacia del prodotto medicinale		
Drug substance		
Azithromycin (as Azithromycin dihydrate)	500.000 mg (524.052 mg)	500.000 mg (524.052 mg)
Excipients – Core		
Maize starch, pregelatinised	54.00 mg	85.000 mg
Croscarmellose sodium	18.00 mg	18.000 mg
Calcium hydrogenphosphate, anhydrous	277.60 mg	231.250 mg
Magnesium stearate	23.58 mg	12.750 mg
Sodium laurilsulfate	2.62 mg	3.000 mg
Excipients – Coating film		
Opadry II white Y-30-18037	36.00 mg, following the detailed the composition : <i>Lactose monohydrate (Spray dried): 14.40 mg</i> <i>Hypromellose 15 cP: 10.08 mg</i> <i>Titanium dioxide CI 77891: 8.64 mg</i> <i>Triacetin (Glycerol triacetate): 2.88 mg</i>	---
Hypromellose 2910/5	--	14.600 mg
Titanium dioxide	---	6.200 mg
Macrogol 6000	---	1.400 mg
Talc	---	2.500 mg
Simeticone emulsion SE 4	---	0.100 mg
Polysorbate 80	---	0.200 mg



DA	A
Type II – B.II.b.5 z) Modifiche ai controlli di processo o ai limiti applicati durante la produzione del prodotto finito	
GRANULATE	
Blending time (6 min. for initial blending stage) Granulation time (11 min. for granulation stage) Drying temperature (45°C) Loss on drying (3.3 -4.3 %) Mixing time (15 min. for sodium lauryl sulfate lubricating stage, 5 min for magnesium stearate lubricating stage) Appearance-Description (Whitish homogenous powder)	Blending time (about 3 minutes) Granulation time (NMT 3 minutes) Drying temperature (about 50°C) Loss on drying (3.0 -4.5 %; 60°C, 10 min.) Mixing time (15 min. for sodium calcium hydrogenphospate, lauryl sulfate and croscarmellose sodium; 5 min for magnesium stearate) Appearance (White –to-yellowish granulate)
PRE-COMPRESSION MIXTURE	
Mixing time (15 min. for sodium lauryl sulfate lubricating stage, 5 min for magnesium stearate lubricating stage) Appearance-Description (Whitish homogenous powder) Loss on drying (3.3 -4.3 %) Mixture homogeneity-Assay (95.0-105.0 %) ---	Mixing time (15 min. for sodium calcium hydrogenphospate, lauryl sulfate and croscarmellose sodium; 5 min for magnesium stearate) Appearance (White –to-yellowish granulate) Loss on drying (2.0 -4.0 %; 60°C, 10 min.) -- ¹⁾ Bulk density (500-700g/l)
CORES	



Appearance – Description (White to off-white, oval, biconvex un-coated tablets) Assay (active) (95.0-105.0 % to the stated amount) Dissolution test ($\geq 70\%$ in 45 min.) --- --- Uniformity of Mass (900 mg $\pm 5\%$ in 10 tabs individually) Resistance to crushing (Min 65-120 N on 10 tabs individually) Friability (Max 1% weight loss on 20 tabs totally) Disintegration (Max 15 min on 6 tabs)	Appearance (White to off-white oval, biconvex cores) --- ¹⁾ --- ¹⁾ Thickness (6.0-6.5 mm) Average mass (850 mg (808-892 mg)) Uniformity of Mass (in accordance with Ph.Eur.) Hardness (NLT 70N, NMT 200N) Friability (NMT 1.0 %) Disintegration (NMT 15 min.)
FILM-COATED TABLETS	
Appearance – Description (White to off-white oval, biconvex film-coated tablets) --- Assay (active) (95.0-105.0 % to the stated amount) Related Substances (Impurity B NMT 2.0 %; Imp A,C,E,F,G,H,I,L,M,N,O,P NMT 0.5%; sum of imp D and J NMT 0.5 %; any other impurity NMT 0.2 %; total impurity NMT 3.0%) Dissolution test ($\geq 70\%$ in 45 min.) Uniformity of Mass (936 mg $\pm 5\%$ in 20 tabs individually) Resistance to crushing (Min 65-120 N on 10 tabs individually) Disintegration (Max 30 min on 6 tabs) Microbial Quality (Total viable count; NMT 10^3 aerobic bacteria and NMT 10^2 fungi per gram. Absence of E. coli in 1.0 g)	Appearance (White to off-white oval, biconvex, film-coated tablets) Average mass (875 mg (831-919 mg)) --- ²⁾ --- ²⁾ --- ²⁾ --- ²⁾ --- ²⁾ --- ²⁾ --- ²⁾
PACKAGING: BLISTERING and PACKAGING INTO FOLDED BOXES	



Appearance-Description (Should comply with standards) Number of tablets per blister (3 tablets in blister) Air/Water tightness (Should comply with the relevant SOP) Labelling (Should comply with standards)	--- Control of the number of tablets in one blister Control of blisters tightness Control of Al foil identity Control of batch number and shelf-life period in the blister --- Control of the number of blisters and presence of packaging information insert in the folded box Control of the folded box identity Control of the batch number and shelf-life period printed on the folded box Control of the number and arrangement of folded boxes in the cardboard box Control of marking the dispatching cardboard box (nameplate, date, numbers of packaging, signature of worker)
1) tests are performed only for the product validation 2) tests are performed during the final/release control	

Si esprime **parere non favorevole** per le seguenti variazioni:

DA	A
Type IA/B.II.d.1d) Eliminazione di un parametro di specifica non significativo: contenuto d'acqua (KF) eseguito solo a rilascio	
Maximum 5.0%	-

DA	A
Type II/B.II.d.1e) Modifica dei limiti di specifica re Change in the specification limits of the finished product outside the approved specification limits range for Purity test (for Total Impurities limit in shelf-life specifications)	
not more than 3.0%	NMT 3.5% not more than 3.0%



Type IB/B.II.f.1b)1 Modifica del periodo di validità del prodotto finito – estensione del periodo di validità del prodotto finito come confezionato per la vendita (supportata da dati reali)	
DA	A
2 anni	3 anni 2 anni

Type IB/B.II.f.1d) Cambio delle condizioni di conservazione del prodotto finito	
DA	A
Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.	Nessuna condizione di conservazione è necessaria. Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Type IB/B.II.b.4. a) Modifica della dimensione del lotto del prodotto finito, fino a 10 volte superiore la dimensione del lotto attualmente approvata. - Aggiunta della dimensione del lotto attualmente approvato	
Batch size: 94.664 kg (100 000 tablets)	Batch size 2: 297.5 kg (350 000 tablets)

TITOLARE AIC: ZENTIVA ITALIA S.R.L. con sede legale e domicilio fiscale in VIALE BODIO, 37/B, 20158 - MILANO (MI) Italia, (codice fiscale 11388870153)

STAMPATI

1. Il Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio deve apportare le modifiche autorizzate, dalla data di entrata in vigore della presente Determinazione, al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; entro e non oltre i sei mesi dalla medesima data al Foglio Illustrativo e all'Etichettatura.

2. In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il Titolare dell'AIC che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

SMALTIMENTO SCORTE

I lotti prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza del medicinale indicata in etichetta.

DECORRENZA DI EFFICACIA DELLA DETERMINAZIONE: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

14A09223

