

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Samyr».

Estratto determina V&A n. 1274/2015 del 30 giugno 2015

Autorizzazione della variazione relativamente al medicinale SAMYR: È autorizzata la seguente variazione: B.II.b.2.c.2) Modifiche a livello di importatore, di modalità di rilascio dei lotti e di prove di controllo qualitativo del prodotto finito - Sostituzione o aggiunta di un fabbricante responsabile dell'importazione e/o del rilascio dei lotti - Compresi il controllo dei lotti/le prove, B.II.b.4.d Modifica della dimensione del lotto (comprese le categorie di dimensione del lotto) del prodotto finito - La modifica riguarda tutte le altre forme farmaceutiche fabbricate secondo procedimenti di fabbricazione complessi, B.II.b.5.a Modifica delle prove in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito - Rafforzamento dei limiti applicati in corso di fabbricazione, B.II.b.5.b Modifica delle prove in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito - Aggiunta di nuove prove e di nuovi limiti, B.II.d.1.c Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito - Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova, B.II.d.2.a Modifica della procedura di prova del prodotto finito - Modifiche minori ad una procedura di prova approvata, B.II.e.6.b Modifica di un elemento del materiale di confezionamento (primario) che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito [ad esempio colore del tappo amovibile, codice colore sugli anelli delle fiale, protezione dell'ago - Modifica che non incide sulle informazioni relative al prodotto, B.II.b.1.a) Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito - Sito di confezionamento secondario, B.II.d.1.z) Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito - Altra variazione, B.II.b.1.f) Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito - Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e del confezionamento secondario, per i medicinali sterili (compresi quelli fabbricati secondo un metodo asettico), ad esclusione dei medicinali biologici/immunologici, B.II.b.3.z) Modifica nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione del prodotto finito - Altra variazione, relativamente al medicinale «SAMYR» nelle forme e confezioni:

AIC n. 022865190 - «200 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile» 5 flaconcini polvere + 5 fiale solvente da 5 ml;

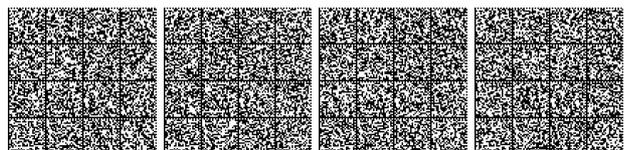
IB n. B.II.b.1f) IA n. B.II.b.1.a) IAin n. B.II.b.2.c.2)	Aggiunta del sito "Famar L'Aigle, BP103, Rue de l'Isle, 28380 Saint Remysue Avre – France" per la fase di produzione del prodotto finito sterile (polvere), inclusi il confezionamento primario e secondario, controllo e rilascio dei lotti.	
n.9 tipo IB n.B.II.b.3 z)	Modifica del processo di produzione del prodotto finito, applicabile solo al sito produttivo Famar L'Aigle, France. Vengono modificati i seguenti step produttivi:	
	DA	A
	Phase I :Weighting of raw materials	
	Weigh the raw materials SAME SD4 (calculated quantity) and Mannitol (19,8 kg) and control the correspondence with the weights on their labels.	Weighting of raw materials Not reported
	Phase II: Preparation of bulk solution	
	-Add into the preparation tank the WFI (151 kg) and weigh ot by the scales connected to the loading system of tank. -Start the stirrer -Add into the tank SAME SD4 (calculated quantity) and Mannitol (19.8 kg); control the weight on the tank scales. -Wait five minutes, then Q.S. to final weight (236,98 kg) with WFI. -Mix for 15 minutes under stirring -Pressurize the tank by filtered N2 to 0.8-1 bar.	A.Preparation of bulk solution A.1 Minimum 65-70% of the water for injections is transferred into an adequate tank. – rewording con modifica in bold A2.The required amount of Ademetionine 1,4-butanedisolfonate is added in successive portions and dissolved at room temperature while stirring. Afterwards Mannitol is added. – rewording con modifica in bold A3. After at least 5 minutes stirring, Water for injection is added until total volume according to the manufacturing formula. The final mixing is performed. Pressurize the tank by filtered N₂ to 0.8-1 bar.–Not reported
	Not reported	A.4 The bulk solution is filtered through a filter (pore size 0.22µm) into an holding tank. The filter is made of a suitable material. A.5 Before and after the filtration, the integrity of the 0.22 µm filters is tested with a suitable method.
	Phase III: Solution filtration and vials filling	
	After filtration through two 0.22 µm	B. Sterilization by Filtration B.1 the solution is filtered through 2 filters (pore size 0.22 µm) in series to the



	<p>filters, the solution is fed to the filling machine, where the vials are filled and the stoppers are positioned on them to partially close them (Nominal volume 2.2 ml =2.393g). The filter integrity is checked before the beginning of the filtration and at the end of the filling phase.</p>	<p>filling machine. The filters are made of a suitable material. B.2. Before and after the filtration, the integrity of 0.22 µm filters is tested with a suitable method.</p>
	<p>Phase A: Vials Washing The vials are washed by WFI and dried by compressed air in the washing machine. Phase B: Vials depyrogenation The washed vials are processed in the depyrogenation tunnel.</p>	<p>C. Washing and Sterilization/Depyrogenation of Vials C.1 After washing the vials are transferred to sterilization /depyrogenation tunnel. C.2 After sterilization/depyrogenation, the vials are transferred to the filling machine.</p>
	<p>D. Stoppering Sterilization <i>Not reported- il sito di Hospira utilizza stopper ready to use.</i> Phase IV: Lyophilization and stoppering Fare riferimento alla Fase III del processo current</p>	<p>D. Stoppering Sterilization D.1. Sterilize the ready to sterilize stoppers in the steam sterilizer or use the ready to use stoppers. D.2 The stoppers are transferred to the filling machine. E. Vials Filling and Rubber Stoppers Positioning E1. Under aseptic condition, the sterile bulk solution is filled into sterile glass vials. <i>–riportato nella fase III current</i> E2. The sterile rubber stoppers are positioned on the vials after filling. <i>- riportato nella fase III current</i> E.3 The vials are collected and transferred to the freeze-dryer chamber.</p>
	<p>The trays with the filled vials are loaded on the trolleys and transferred to the freeze-dryers, where they are positioned on the shelves and lyophilized. The lyophilisation cycle is recorded as part of the batch documentation. At the end of the lyophilisation cycle, by the shelves approaching, the stoppers are</p>	<p>F. Lyophilization F.1 After loading, the vials are freeze-d and lyophilized. G. Stoppering in the Freeze-Dryer G.1 At the end of the freeze drying</p>



	completely inserted into the vials.	process, the freeze dryer chamber is aerated with dry sterile Nitrogen until validated internal pressure value is reached. G.2 the sterile rubber stoppers are pressed into the vials that are tightly closed into the freeze-dryer. G.3 After stoppering, the freeze-dryer is further aerated with dry sterile Nitrogen until atmospheric pressure is reached and then opened. The vials are transferred to the crimping machine.
	Phase V. Crimping The trays with the stoppered vials of lyophilised product are discharged from the freeze dryer to the trolleys and transferred to the crimping machine for sealing, under laminar air flow.	H. Closure with Aluminium-Plastic Caps The vials closed with the sterile rubber stoppers are sealed with an aluminium-cap covered by a removable polypropylene lid.
	Phase VI. Visual inspection The crimped vials are discharged from the crimping machine and transferred to the Visual Inspection room. Here the vials are controlled to check the appearance of the cake, glass and sealing.	I. Visual Inspection I.1 the whole batch is subjected to a visual inspection. The vials are inspected according to the defect criteria assigned (e.g. appearance of the cake, foreign matter, container closure related defects.)
Tipo II n. B.II.b.4 d)	Modifica della dimensione del lotto di prodotto finito, applicabile solo al sito produttivo Famar L'Aigle, France: Batch size di 300 l, corrispondenti a circa 130.000 flaconcini di polvere	
n.4 Tipo IA/IB n. B.II.b.5 a)/ b)	Aggiunta/Modifica dei limiti in-process applicati durante la produzione del prodotto finito:	
	DA Hospira S.p.A	A Famar L'Aigle
	Preparation of bulk solution Appearance: not reported	Preparation of bulk solution Appearance: clear,colorless to lightyellow, aqueous solution, practically free from foreign particles.
	Vials Filling Filled volume: 2,32-2,46 g/vial	Vials Filling Filled volume: 2,4 g ± 3% (2.33-2.47)
	Sterilization/Depyrogenation of vials Dry heat condition: not reported	Sterilization/Depyrogenation of vials Dry heat condition: Minimum 250 C for not less than 30 minutes
	Sterilization of stopper: questo step di produzione non è	Sterilization of stopper Autoclave: Minimum 121 C for not less



	effettuato presso il sito di Hospira che utilizza stoppers ready to use.	than 15 minutes.
Tipo IA n. B.II.d.1 a)	Aggiunta di specifica del prodotto finito al rilascio, con il suo corrispondente metodo di prova:	
	DA	A
	<u>S,S Isomer content</u> Release: not reported	<u>S,S Isomer content</u> Release: ≥ 55%
n.2 Tipo IB n. B.II.d.1 z)	Modifica nei limiti di specifica del prodotto finito, per tutti i siti produttivi della polvere: Alla shelf-life:	
	DA	A
	<u>Apperance della polvere liofilizzata</u> White lyophilized cake with no foreign matter.	<u>Apperance della polvere liofilizzata</u> White to yellowish lyophilized cake with no foreign matter.
	Al rilascio:	
	DA	A
	<u>Apperance della soluzione ricostituita</u> Colorless to yellowish clear solution, with no visible residue.	<u>Apperance della polvere ricostituita</u> Colorless to yellow clear solution, with no visible residue.
n.6 Tipo IA n. B.II.d.2 a)	Modifiche minori a procedure di prova, per il prodotto finito:	
	DA	A
	<u>Determinazione della quantità di acqua</u> <u>Procedure</u> Transfer about 900 mg of sample exactly weighted in the titre cell containing the solvent. Titre with Hydranal –Composite 5.	<u>Determinazione della quantità di acqua</u> <u>Procedure</u> -Standardize titrant with Hydranal Composite5. -Grind then weigh a sufficient amount of sample. -Delay start time of 30 seconds before titrating to the endpoint. -Calculate the percent of water in sample.
	<u>Determinazione dell' S,S Isomer</u> Temperatura della colonna: not reported	<u>Determinazione dell' S,S Isomer</u> Temperatura della colonna: 25°C
	<u>Determinazione dell' S,S Isomer</u> Sample temperature: 10 °C	<u>Determinazione dell' S,S Isomer</u> Sample temperature: 4-8 °C
	<u>Determinazione del principio attivo e impurezze</u> Flow rate: 1.0 ml/min	<u>Determinazione del principio attivo e impurezze</u> Flow rate: 1.2 ml/min
	<u>Determinazione del principio attivo e</u>	<u>Determinazione del principio attivo e</u>



	impurezze Sample temperature: not reported	impurezze Sample temperature: 5°C
	Determinazione del principio attivo e impurezze Fase mobile: tampone e metanolo (74:26 v/v).	Determinazione del principio attivo e impurezze Fase mobile: tampone e metanolo (75:25 v/v).
Tipo IA n. B.II.e.6 b)	Modifica di un elemento del materiale di confezionamento (primario) che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito e che non incide sulle informazioni relative al prodotto:	
	DA Hospira 13 mm Blue Aluminium Cap with Centre Tear-Off Tab	A Famar Sterile 13 mm Aluminum Cap with Removable Blue Polypropylene Flip-off Lid.

Titolare AIC: BGP Products s.r.l. (codice fiscale 02789580590) con sede legale e domicilio fiscale in Viale Giorgio Ribotta n. 11, 00144 - Roma (RM) Italia.

Smaltimento scorte

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza del medicinale indicata in etichetta ai sensi dell'art. 1 comma 5 della Determina AIFA n. 371 del 14 aprile 2014 pubblicata in *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 3 maggio 2014.

Decorrenza di efficacia della determinazione: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

15A05579

<p>AGENZIA PER LA RAPPRESENTANZA NEGOZIALE DELLE PUBBLICHE AMMINISTRAZIONI</p> <p>Contratto collettivo nazionale quadro di modifica del CCNQ del 3 novembre 2011</p> <p>In data 14 luglio 2015 alle ore 17,00 presso la sede dell'ARAN ha avuto luogo l'incontro tra L'ARAN nella persona del Presidente dott. Sergio Gasparini (Firmato) e le seguenti Confederazioni sindacali:</p> <p>CGIL (Firmato); CISL (Firmato); UIL (Firmato); CGU-CISAL: (Firmato); CONFSAL: (Firmato); UGL: (Firmato); CSE: (Firmato); USB: (Firmato); USAE: (Firmato).</p> <p>Al termine della riunione le parti sottoscrivono l'allegato «Contratto collettivo nazionale quadro di modifica del CCNQ del 3 novembre 2011».</p>	<p>ALLEGATO</p> <p>CONTRATTO COLLETTIVO QUADRO DI MODIFICA DEL CCNQ DEL 3 NOVEMBRE 2011</p> <p><i>Premessa.</i></p> <p>L'art. 7, del D.L. 24 giugno 2014, n. 90 convertito nella legge 11 agosto 2014, n. 114, nel decurtare le prerogative sindacali del 50% ha previsto, al comma 3, la possibilità, attraverso procedure contrattuali, di modificare la ripartizione dei contingenti residui nonché di definire forme di utilizzo compensativo tra distacchi e permessi.</p> <p>In tale ambito, le parti, al fine di non comprimere l'esercizio delle prerogative sindacali, ritengono necessario affrontare prioritariamente la problematica riguardante gli effetti della decurtazione del 50% dei permessi sindacali, prevista dal citato art. 7, sul recupero delle eccedenze dei permessi sindacali ex art. 11 del CCNQ del 7 agosto 1998 definite con i Piani di compensazione, di cui al CCNQ del 3 novembre 2011.</p> <p>La predetta decurtazione, intervenendo nel corso dell'anno 2014, ha altresì comportato in alcuni casi la fruizione di un numero di ore di permesso ex art. 11 CCNQ 7 agosto 1998 maggiore di quelle disponibili a seguito dell'applicazione del citato art. 7, generando un ulteriore ed imprevedibile debito, per il quale si ritiene opportuno individuare procedure di recupero in analogia a quanto previsto nel citato CCNQ del 3 novembre 2011.</p> <p>Il presente contratto, pertanto, rappresenta la prima parte del negoziato complessivo di cui all'art. 7 del citato D.L. 90 del 2014 e, pertanto, le parti si impegnano a proseguire le trattative sulle altre tematiche ivi previste, assumendo l'impegno di incontrarsi con cadenza ravvicinata per pervenire alla definizione di un testo condiviso entro il 30 aprile 2015.</p>
---	---

