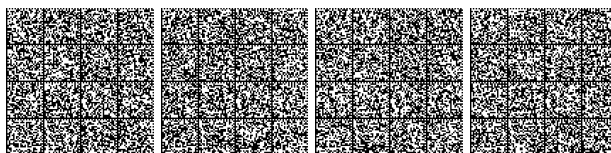


| DA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.2.P.1 Descrizione e composizione del prodotto medicinale</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>3.2.P.1 Descrizione e composizione del prodotto medicinale</b><br><br>Modifica della composizione del prodotto finito                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>3.2 P.3.1 Sito di fabbricazione del prodotto medicinale</b><br><br>PIERREL S.p.A.<br>Strada Statale Appia 46/48 – Capua (CE), Italia<br><br><i>Produzione, confezionamento primario e secondario, controllo e rilascio lotti.</i>                                                                                                                                                            | <b>3.2 P.3.1 Sito di fabbricazione del prodotto medicinale</b><br><br><b>CENEXI</b><br><b>52 rue Marcel et Jacques Gaucher</b><br><b>94120 FONTENAY SOUS BOIS</b><br><b>Francia</b><br><br><i>Produzione, confezionamento primario e secondario, controllo e rilascio lotti</i>                                                                                                                          |
| <b>3.2.P.3.2 Formula di fabbricazione del prodotto finito</b><br><br><b>200 L</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>3.2.P.3.2 Formula di fabbricazione del prodotto finito</b><br><br><b>550 L e 1100 L</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3.2.P.3.3 Descrizione del processo di fabbricazione e controllo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>3.2.P.3.3 Descrizione del processo di fabbricazione e controllo</b><br>Modifiche al processo di produzione, alle prove in corso di fabbricazione ed ai limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito.                                                                                                                                                                                 |
| <b>3.2.P.5.1 Specifiche</b><br><b>- Al rilascio:</b><br><br>Aspetto: Fiale di vetro incolori di tipo I, contenenti una soluzione chiara e incolore libera da impurezze visibili.<br><br>Identificazione Bupivacaina HCl (test TLC e HPLC):<br>-TLC                      positiva<br>-HPLC                     positiva<br><br><br>Saggio Bupivacaina HCl                      4.75 – 5.25 mg/ml | <b>3.2.P.5.1 Specifiche</b><br><b>- Al rilascio:</b><br><br>Aspetto: <b>soluzione chiara incolore;</b><br><br>Identificazione Bupivacaina HCl (test IR o HPLC):<br>-IR <b>Conforme ai riferimenti standard</b><br>-HPLC <b>Conforme ai riferimenti standard</b><br><br><b>Sodio (identità) : Positiva</b><br><br>Saggio Bupivacaina HCl                      4.75 – 5.25 mg/ml<br><b>(calcolata come</b> |



|                                                                                                                 |                                                 |                                                                                                           |                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                 |                                                 | <b>sostanza anidra)</b>                                                                                   |                                                                                             |
| Impurezze (HPLC)                                                                                                |                                                 | <b>Sodio: 2.8 a 3.5mg/ml</b>                                                                              |                                                                                             |
| - 2,6 - DMA                                                                                                     | $\leq 2.0 \mu\text{g/ml}$ (0.04%)               |                                                                                                           |                                                                                             |
| - Impurezza B                                                                                                   | $\leq 0.5\%$ area                               |                                                                                                           |                                                                                             |
| - Ogni altra singola impurezza                                                                                  | $\leq 0.2\%$ area                               |                                                                                                           |                                                                                             |
| - Impurezze totali (Exc.imp B)                                                                                  | $\leq 1.0\%$ area                               |                                                                                                           |                                                                                             |
| Volume estraibile                                                                                               | Conforme Ph. Eur<br>2.9.17 edizione<br>corrente | Volume estraibile                                                                                         | Conforme Ph. Eur<br>2.9.17 edizione<br>corrente                                             |
| pH                                                                                                              | 5.0 – 7.0                                       | pH                                                                                                        | 4.0 – 6.5                                                                                   |
| distribuzione granulometrica delle particelle                                                                   |                                                 | <b>Contaminazione particellare:</b>                                                                       |                                                                                             |
| - Particelle con diametro $\geq 25\mu\text{m}$                                                                  | Max 600/fiala                                   | <b>Particelle visibili, conforme Ph Eur</b>                                                               |                                                                                             |
| - Particelle con diametro $\geq 10\mu\text{m}$                                                                  | Max6000/fiala                                   | <b>Particelle Sub-visibili, conforme Ph Eur</b>                                                           |                                                                                             |
| Sterilità                                                                                                       | Sterile                                         | Sterilità                                                                                                 | Sterile                                                                                     |
| Endotossine batteriche                                                                                          | Max 2.5EU/mg<br>Bupivacaina HCl                 | Endotossine batteriche                                                                                    | <b>NMT 0.46EU/ml</b><br><b>(corrispondente a NMT 14 EU/250mg</b><br><b>Bupivacaina HCl)</b> |
| <b>- Alla stabilità:</b><br>Aspetto della soluzione: soluzione chiara, incolore,<br>senza impurezze<br>visibili |                                                 | <b>- Alla stabilità:</b><br>Aspetto della soluzione: soluzione chiara, incolore                           |                                                                                             |
| Distribuzione granulometrica delle particelle (al<br>rilascio e al termine degli studi di stabilità)            |                                                 | <b>Contaminazione particellare</b>                                                                        |                                                                                             |
| -                                                                                                               |                                                 | <b>Particelle visibili, conforme Ph Eur</b>                                                               |                                                                                             |
| -                                                                                                               |                                                 | <b>Particelle Sub-visibili , (al rilascio e al termine<br/>degli studi di stabilità ) conforme Ph Eur</b> |                                                                                             |
| Particelle con diametro $\geq 25\mu\text{m}$                                                                    | Max 600/fiala                                   |                                                                                                           |                                                                                             |
| -                                                                                                               |                                                 |                                                                                                           |                                                                                             |
| Particelle con diametro $\geq 10\mu\text{m}$                                                                    | Max6000/ fiala                                  |                                                                                                           |                                                                                             |
| pH                                                                                                              | 5.0 – 7.0                                       | pH                                                                                                        | 4.0 – 6.5                                                                                   |
| Saggio Bupivacaina HCl                                                                                          | 4.75 – 5.25 mg/ml                               | Saggio Bupivacaina HCl                                                                                    | 4.75 – 5.25 mg/ml                                                                           |
|                                                                                                                 |                                                 | Impurezze (HPLC)                                                                                          |                                                                                             |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Impurezze (HPLC)</p> <p>- 2,6 - DMA <math>\leq 2.0 \mu\text{g/ml}(0.04\%)</math></p> <p>- Impurezza B <math>\leq 0.5\%</math> area</p> <p>- Ogni altra singola impurezza <math>\leq 0.2\%</math> area</p><br><p>-Impurezze totali (Exc.imp B) <math>\leq 1.0\%</math> area</p><br><p>Sterilità (al rilascio e al termine degli studi di stabilità) Sterile</p><br><p>Endotossine batteriche (al rilascio ed al termine degli studi di stabilità)</p><br><p>Max 2.5EU/mg Bupivacaine HCl</p> | <p>- 2,6 - DMA NMT <math>2.0\mu\text{g/ml}</math></p><br><p>- Ogni altra singola impurezza NMT 0.2% area di Bupivacaina HCl</p><br><p>- Impurezze totali NMT 1.0% area di Bupivacaina HCl</p><br><p>Sterilità (al rilascio e al termine degli studi di stabilità) Sterile</p> |
| <b>3.2.P.5.2 Procedure analitiche</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>3.2.P.5.2 Procedure analitiche</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Bupivacaina HCl identità</p> <p>-TLC</p> <p>Bupivacaina HCl identità, Bupivacaina HCl saggio e impurezze:</p> <p>-HPLC</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Bupivacaina HCl identità</p> <p>- IR spettrometria</p> <p>Bupivacaina HCl identità, Bupivacaina HCl saggio e impurezze non specificate:</p> <p>-HPLC</p><br><p>2,6 – Dimetilanilina:</p> <p>-HPLC</p>                                                                      |
| <b>3.2.P.7 Sistema di chiusura del contenitore</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>3.2.P.7 Sistema di chiusura del contenitore</b>                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Controllo delle dimensioni:</p> <p>-diametro del corpo delle fiale</p> <p>- diametro di apertura delle fiale</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Controllo delle dimensioni:</p> <p>-diametro del corpo delle fiale</p> <p>- altezza delle fiale</p>                                                                                                                                                                        |
| <p>Confezioni</p> <p>5MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 5 ML (AIC n. 021409356)</p> <p>"5MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 10 ML (AIC n. 021409368)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Confezioni</p> <p>5MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 5 ML (AIC n. 021409356)</p>                                                                                                                                                                                        |

Titolare A.I.C.: Astrazeneca S.p.a. (codice fiscale 00735390155) con sede legale e domicilio fiscale in Palazzo Volta - Via F. Sforza - 20080 Basiglio - Milano (MI) - 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 nella *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.

15A07797

