



Ministero della Sanità

Dipartimento Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

VISTO il decreto legislativo 29 maggio 1991, n.178, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 1991, così come modificato dal decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 54 del 6 marzo 1997, "Attuazione della direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali";

VISTO in particolare l'articolo 20, comma 5 e comma 6 del predetto decreto legislativo, con il quale vengono stabilite norme in materia di controlli di stato sui vaccini vivi e sulle relative procedure tecniche di esecuzione;

VISTO il decreto legislativo 30 giugno 1993, n.267, pubblicato nel supplemento ordinario della *Gazzetta Ufficiale* n. 18 del 3 agosto 1993 "Riordinamento dell'Istituto superiore di sanità";

CONSIDERATO che l'Istituto superiore di sanità ha espresso con nota n.37651/BMM 12 in data 8 aprile 1999 il proprio parere in merito alla messa a punto delle procedure del controllo del vaccino antipneumococcico polisaccaridico dettando le relative modalità di esecuzione;

VISTO il parere favorevole espresso in proposito dal Consiglio superiore di sanità nella seduta del 26 maggio 1999

DECRETA

Articolo 1

1. L'Istituto superiore di sanità - ai sensi dell'articolo 1, comma 2, lettera e) del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.267 - effettua i controlli sul vaccino antipneumococcico polisaccaridico.

Articolo 2

1. Le spese del controllo sono a carico del produttore nella misura prevista dalla normativa vigente.

Articolo 3

1. Le procedure tecniche per l'esecuzione del controllo di stato sul predetto vaccino, elaborate dall'Istituto superiore di sanità, sono allegate al presente decreto e ne costituiscono parte integrante

Articolo 4

1. Il controllo di stato non è richiesto per le specialità medicinali già sottoposte ad analogo controllo da parte delle Autorità sanitarie di uno stato che faccia parte dell'Unione europea o con il quale esistano accordi bilaterali.
2. In tal caso per ogni lotto, prima della immissione in commercio, dovrà essere fornita al Ministero della sanità copia autenticata del certificato originale di rilascio.

Articolo 5

1. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica Italiana ed entrerà in vigore dopo il sessantesimo giorno dalla sua pubblicazione.

Roma, 26 luglio 1999

IL MINISTRO
Rosy Bindi

Procedure tecniche per l'esecuzione del controllo di stato del vaccino antipneumococcico polisaccaridico

1. Introduzione

L'esecuzione del controllo di stato dei farmaci immunologici viene effettuata in conformità all'Articolo 4.3 della Direttiva 89/342/EEC e secondo le linee guida delle Procedure Amministrative per l'esecuzione del controllo di Stato (Batch Release) che devono essere eseguite dalle autorità

La monografia 0966 della Farmacopea Europea è rilevante per questo prodotto.

2. Campioni da inviare e saggi da effettuare dal Laboratorio di Controllo (Istituto Superiore di Sanità)

Almeno 60 contenitori di ogni lotto del prodotto finito e almeno 10 mg del bulk vaccinale per ciascun nuovo singolo componente polisaccaridico devono essere sottoposti al controllo di stato. Il Laboratorio di Controllo effettua i seguenti saggi :

- Aspetto (prodotto finito)
- Identità (prodotto finito)
- Attività (sui bulks polisaccaridici individuali)
- Endotossine o pirogeni (prodotto finito)

3. Presentazione del protocollo

Devono essere forniti dettagli appropriati che dimostrino la conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio e alla monografia della Farmacopea Europea. Devono essere forniti i risultati ("conforme" o "non conforme" non è sufficiente). Devono essere inclusi dettagli sufficienti che permettono di calcolare di nuovo i risultati del saggio. Devono essere anche incluse le specifiche e le date per ogni saggio oltre ai risultati dei saggi di qualità sui materiali di riferimento per ogni nuovo materiale di riferimento interno.

3.1. Informazioni riassuntive sul prodotto finito

- Nome commerciale
- Nome standard europeo/nome secondo la Farmacopea/nome del prodotto (se richiesto)

- Numero/i del lotto :

Prodotto finito (lotto finale)

Bulk finale

- Tipo di contenitore
- Numero totale di contenitori in questo lotto
- Numero di dosi per contenitore
- Composizione/volume di ogni dose umana singola
- Data di scadenza
- Temperatura di conservazione
- Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio
- Nome e indirizzo del produttore
- Nome e indirizzo di chi è autorizzato alla commercializzazione, se differente da quello del produttore

3.2. Informazioni sulla produzione

- Luogo di produzione
- Data di produzione
- Schema riassuntivo delle informazioni sui dati specifici di produzione del lotto incluse le date dei differenti stadi di produzione, numero di identificazione e schema di miscelamento.

3.2.1. Materiali di partenza

L'informazione qui di seguito richiesta deve essere fornita ad ogni presentazione del protocollo mentre i dettagli completi relativi ai lotti di semenza primaria e di lavoro devono essere forniti solo alla prima presentazione

- Identificazione e origine dei materiali di partenza (in particolare ogni materiale di origine umana o animale, ad es. ceppi batterici; banche cellulari primarie e di lavoro; eccipienti e conservanti, ecc.)
Data di preparazione e numero di riferimento dei lotti di semenza. Data di approvazione del protocollo che indichi l'adesione ai requisiti delle monografie

pertinenti della Farmacopea europea e dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

- Saggi eseguiti sulle materie prime
- Dettagli di produzione, controlli in corso di produzione e date dei saggi

3.2.2.Passaggi intermedi

3.2.2.1. Polisaccaridi dei bulk monovalenti

- Numero del lotto
- Data/e di produzione
- Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione.

Identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Specificità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Umidità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto proteico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto in acidi nucleici

- Metodo
- Specifiche

- Data
- Risultato

Contenuto in gruppi O-acetile

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Fosforo

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Metilpentosi

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Massa molecolare

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Azoto totale

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Acidi Uronici

- Metodo
- Specifiche

- Data
- Risultato

Esosamine

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

3.2.2.2 Bulk finale del vaccino

- Lotto n.
- Data di produzione
- Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione

Test di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data inizio saggio
- Data fine saggio
- Risultato

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

3.3. Lotto di prodotto finito (lotto finale)

- Lotto N.
- Data di infialamento
- Aspetto
- Metodo
- Specifica
- Risultato
- Data

Saggio di identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Volume utilizzabile

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

pH

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data inizio saggio
- Data fine saggio
- Risultato

Pirogenicità o saggio per le endotossine

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Attività (da effettuarsi per ogni polisaccaride presente nel vaccino)

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Fenolo

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Tossicità anomala (salvo autorizzazione a non effettuare il saggio)

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Data di inizio del periodo di validità

4. Certificazione

Certificazione da parte del responsabile generale per la produzione e controllo del prodotto:

Certifico che il(nome del prodotto) lotto n.....è stato prodotto e sottoposto ai saggi richiesti dalle procedure approvate dalle autorità competenti e soddisfa i requisiti della qualità.

Nome

Qualifica

Data

Firma