

## **Anexo IV**

### **Condiciones de la autorización de comercialización**

**El titular de la autorización de comercialización debe cumplir las siguientes condiciones (identificadas más adelante por centro).**

El CHMP considera de extrema importancia mantener la coordinación de la revisión de las condiciones identificadas actualmente en los centros de Canadá, Polonia y Turquía. Se ha aplicado un método europeo armonizado para el suministro desde la identificación del problema en Castlebar y el procedimiento conforme al artículo 31 continúa en marcha a la espera de la resolución de las cuestiones pendientes. Este dictamen es el primero de una serie de dictámenes interrelacionados que pueden dar lugar posteriormente a la solicitud de medidas adicionales para los centros sujetos al dictamen actual. La revisión coordinada de las condiciones por el CHMP permitirá los ajustes armoniosos adecuados con una repercusión mínima en los suministros de soluciones para DP al mercado de la UE. Por consiguiente, deberán presentarse los datos relacionados con las condiciones siguientes y ser revisados por el CHMP.

**Centro de fabricación canadiense**

El TAC deberá abordar los problemas siguientes:

1. Todos los principios activos deberán estar avalados por los archivos maestros del principio activo o por datos adecuados y han de cumplir los requisitos de la Farmacopea Europea.

Los proveedores de los principios activos indicados a continuación no se han utilizado anteriormente en productos de la UE y deberán presentarse archivos maestros del principio activo (ASMF) o conjuntos de datos equivalentes de estos proveedores. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en la semana posterior a la Decisión de la Comisión. Además, según proceda, las soluciones para DP deberán analizarse y habrá de demostrarse que cumplen los requisitos de la Farmacopea Europea, antes de su puesta en el mercado de la UE conforme a la autorización de comercialización en la UE.

En concreto:

- Dextrosa monohidrato
- Cloruro sódico
- S-lactato sódico

2. Los excipientes agua para preparaciones inyectables e hidróxido sódico se controlan según la Farmacopea de Estados Unidos. Es necesario analizarlos y presentar los resultados para demostrar que cumplen los requisitos de la Farmacopea Europea antes de la puesta en el mercado de la UE de las soluciones para DP de acuerdo con la autorización de comercialización en la UE.

3. Se revisarán y mejorarán las normas mínimas actuales para los parámetros y límites críticos del proceso, por ejemplo, para la esterilización terminal, de conformidad con la capacidad de los procesos y con las buenas prácticas. La esterilización terminal debe expresarse como un tiempo mínimo de exposición a una temperatura mínima de conformidad con la Farmacopea Europea y ha de armonizarse en todos los centros participantes. Por consiguiente, deben armonizarse también las especificaciones de biocarga de los envases llenos. El proceso de esterilización debe validarse nuevamente empleando indicadores biológicos según lo establecido en la Farmacopea Europea. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en la semana posterior a la Decisión de la Comisión.

4. Deberán llevarse a cabo controles microbianos rutinarios de todas las materias primas (incluidos los excipientes) y se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en la semana posterior a la Decisión de la Comisión.

5. Se facilitarán datos de estabilidad, incluidos a largo plazo y en condiciones aceleradas, de los productos fabricados de conformidad con las especificaciones de la UE. Se presentará un plan de gestión de cambios en el plazo de tres semanas tras la Decisión de la Comisión.

6. Debe aplicarse el procedimiento estándar de liberación por una persona cualificada a todos los productos aprobados con arreglo a lo estipulado en las autorizaciones de comercialización en la UE; en concreto, las personas cualificadas deberán garantizar que los principios activos se fabriquen de conformidad con los requisitos de la práctica correcta de fabricación de la UE. La declaración se presentará antes de la liberación de las soluciones para DP al mercado de la UE según la autorización de comercialización en la UE.

A la espera de la conclusión del actual procedimiento conforme al artículo 31, el TAC deberá implantar en todos sus centros los resultados de las lecciones extraídas a partir de los resultados de Castlebar, a fin de garantizar un suministro seguro de los productos. En concreto

7. Deberá introducirse un método cinético turbidimétrico más sensible de lisado de amebocitos de limulo (LAL) para todos los análisis de endotoxinas. Deberá presentarse un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en las tres semanas posteriores a la Decisión de la Comisión.

8. Se presentará una descripción detallada de la fabricación (3.2.P.3) en todos los centros junto con su revisión crítica. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en las tres semanas posteriores a la Decisión de la Comisión.

Más adelante podrán solicitarse otras medidas para todos los centros, pero a la espera de la conclusión del actual procedimiento conforme al artículo 31, no es posible identificarlas.

### **Centro de fabricación polaco**

El TAC deberá abordar los problemas siguientes:

1. Deberán llevarse a cabo controles microbianos rutinarios de todas las materias primas (incluidos los excipientes) y se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en la semana posterior a la Decisión de la Comisión.

2. Deberá especificarse el tamaño máximo del lote en Lublin y se facilitarán los datos reales de validación para estos tamaños de lote en el plazo de tres semanas tras la Decisión de la Comisión.

3. Se incluirán las especificaciones de los excipientes hidróxido de sodio y ácido clorhídrico junto con los resultados del análisis. Esto se presentará antes de la liberación de las soluciones para DP al mercado de la UE según la autorización de comercialización en la UE.

A la espera de la conclusión del actual procedimiento conforme al artículo 31, el TAC deberá implantar en todos sus centros los resultados de las lecciones extraídas a partir de los resultados de Castlebar, a fin de garantizar un suministro seguro de los productos. En concreto

4. Deberá introducirse un método cinético turbidimétrico más sensible de lisado de amebocitos de limulo (LAL) para todos los análisis de endotoxinas. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en las tres semanas posteriores a la Decisión de la Comisión.

5. Se presentará una descripción detallada del procedimiento de fabricación (3.2.P.3) en todos los centros junto con su revisión crítica. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en las tres semanas posteriores a la Decisión de la Comisión.

Más adelante podrán solicitarse otras medidas para todos los centros, pero a la espera de la conclusión del actual procedimiento conforme al artículo 31, no es posible identificarlas.

### **Centro de fabricación turco**

El TAC deberá abordar los problemas siguientes:

1. Para la glucosa anhidra. deberá estrecharse el ensayo límite de endotoxinas en el principio activo antes de la liberación de las soluciones para DP al mercado de la UE según la autorización de comercialización en la UE. También se facilitarán certificados actualizados del análisis.

2. Deberán llevarse a cabo controles microbianos rutinarios de todas las materias primas (incluidos los excipientes) y se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en la semana posterior a la Decisión de la Comisión.

3. Se revisarán y mejorarán las normas mínimas actuales para los parámetros y límites críticos del proceso, por ejemplo, para la esterilización terminal, de conformidad con la capacidad de los procesos y con las buenas prácticas. La esterilización terminal debe expresarse como un tiempo mínimo de exposición a una temperatura mínima de conformidad con la Farmacopea Europea y ha de armonizarse en todos los centros participantes. Por consiguiente, deberán armonizarse también las especificaciones de biocarga de los envases llenos. El proceso de esterilización deberá validarse nuevamente empleando indicadores biológicos según lo establecido en la Farmacopea Europea. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en la semana posterior a la Decisión de la Comisión.

4. Deberá aplicarse el procedimiento estándar de liberación por una persona cualificada a todos los productos aprobados con arreglo a lo estipulado en las autorizaciones de comercialización en la UE; en concreto, las personas cualificadas deberán garantizar que los principios activos se fabriquen de conformidad con los requisitos de la práctica correcta de fabricación de la UE. La declaración se presentará antes de la liberación de las soluciones para DP al mercado de la UE según la autorización de comercialización en la UE.

A la espera de la conclusión del actual procedimiento conforme al artículo 31, el TAC deberá implantar en todos sus centros los resultados de las lecciones extraídas a partir de los resultados de Castlebar, a fin de garantizar un suministro seguro de los productos. En concreto

5. Deberá introducirse un método cinético turbidimétrico más sensible de lisado de amebocitos de límulo (LAL) para todos los análisis de endotoxinas. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en las tres semanas posteriores a la Decisión de la Comisión.

6. Se presentará una descripción detallada del procedimiento de fabricación (3.2.P.3) en todos los centros junto con su revisión crítica. Se presentará un plan de gestión de cambios, incluidos los plazos de aplicación, en las tres semanas posteriores a la Decisión de la Comisión.

Más adelante podrán solicitarse otras medidas para todos los centros, pero a la espera de la conclusión del actual procedimiento conforme al artículo 31, no es posible identificarlas.