

Annexe IV

Conditions relatives à l'autorisation de mise sur le marché

Les conditions ci-dessous (identifiées par site) doivent être remplies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Le CHMP estime qu'il est d'une très grande importance de conserver la coordination de l'examen des conditions actuellement identifiées pour les sites du Canada, de Pologne et de Turquie. Une approche européenne harmonisée de l'approvisionnement est en place depuis l'identification du problème à Castlebar et la procédure au titre de l'article 31 se poursuit en attendant la résolution des questions en suspens. Le présent avis est le premier d'une série d'avis liés entre eux, qui peuvent aboutir par la suite à une demande de mesures complémentaires pour les sites faisant l'objet du présent avis. L'examen coordonné des conditions par le CHMP permettra de faire les ajustements harmonieux appropriés avec un impact minimal sur l'approvisionnement en solutions DP du marché de l'UE. Par conséquent, les données relatives aux conditions ci-dessous doivent être soumises au CHMP et examinées par ce dernier.

Site de fabrication au Canada

Le titulaire de l'AMM doit traiter les points suivants:

1. Pour toutes les substances médicamenteuses, des dossiers permanents relatifs à la substance active ou des données appropriées doivent être présentés et les substances doivent répondre aux exigences de la pharmacopée européenne (Ph. Eur.).

Des substances actives des fournisseurs figurant sur la liste ci-dessous n'ont pas été utilisées auparavant dans des produits de l'UE; il convient donc de soumettre des dossiers permanents pour les substances actives ou des ensembles équivalents de données pour ces fournisseurs. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans la semaine qui suit la décision de la Commission. De plus, le cas échéant, les substances doivent être testées et leur conformité à la pharmacopée européenne (Ph. Eur.) doit être démontrée, avant la mise en vente des solutions DP sur le marché de l'UE dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de l'UE.

Il s'agit en particulier des substances suivantes:

- dextrose monohydraté
- chlorure de sodium
- S-lactate de sodium

2. Les excipients eau pour préparations injectables et hydroxide de sodium sont contrôlés conformément à la pharmacopée des États-Unis. Ils doivent être testés et les résultats doivent être présentés pour montrer qu'ils sont conformes à la Ph. Eur. avant la libération des solutions DP pour le marché de l'UE dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de l'UE.

3. Les normes minimales actuelles pour les paramètres de procédés et les limites critiques, p. ex. pour la stérilisation finale, doivent être revues et améliorées, en conformité avec les possibilités des procédés et les meilleures pratiques. La stérilisation finale doit être exprimée en termes d'exposition minimale à une température minimale conformément à la Ph. Eur. et doit être harmonisée sur tous les sites concernés. En conséquence, les spécifications de la biocharge des contenants remplis doivent également être harmonisées. Le procédé de stérilisation doit être re-validé, en utilisant des indicateurs biologiques conformément à la Ph. Eur.. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans la semaine qui suit la décision de la Commission.

4. Une surveillance microbienne de routine de toutes les matières de départ (y compris des excipients) doit être effectuée et le plan approprié de gestion des modifications incluant les délais de mise en œuvre doit être soumis dans la semaine qui suit la décision de la Commission.

5. Des données de stabilité, notamment à long terme et accélérée dans les produits fabriqués conformément aux spécifications de l'UE doivent être présentées. Un plan approprié de gestion des modifications doit être soumis dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

6. La libération standard par une personne qualifiée doit s'appliquer à tous les produits libérés selon les termes des autorisations de mise sur le marché de l'UE; en particulier, les personnes qualifiées doivent être convaincues que les substances actives sont produites conformément aux exigences des BPF de l'UE. La déclaration doit être fournie avant la libération des solutions DP pour le marché de l'UE dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de l'UE.

Dans l'attente de la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, il est attendu que le titulaire de l'AMM mette en œuvre sur tous ses sites les enseignements tirés des résultats obtenus à Castlebar, afin d'assurer la fourniture d'un produit sûr. En particulier,

7. une méthode cinétique turbidimétrique plus sensible de dosage des endotoxines par le lysat d'améboocytes de limule (LAL) doit être introduite. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

8. La description complète de la fabrication (3.2.P.3) pour tous les sites, accompagnée de son examen critique, doit être soumise. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

Des mesures complémentaires peuvent être demandées par la suite pour tous les sites, mais en attendant la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, ces mesures ne peuvent être identifiées.

Site de fabrication en Pologne

Le titulaire de l'AMM doit traiter les points suivants:

1. Une surveillance microbienne de routine de toutes les matières de départ (y compris des excipients) doit être effectuée et le plan approprié de gestion des modifications incluant les délais de mise en œuvre doit être soumis dans la semaine qui suit la décision de la Commission.

2. La taille maximale des lots à Lublin doit être indiquée et les données réelles de validation pour ces tailles de lots doivent être fournies dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

3. Les spécifications pour les excipients hydroxide de sodium et acide chlorhydrique doivent être indiquées, ainsi que les résultats des analyses. L'ensemble doit être soumis avant la libération des solutions DP pour le marché de l'UE dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de l'UE.

Dans l'attente de la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, il est attendu que le titulaire de l'AMM mette en œuvre sur tous ses sites les enseignements tirés des résultats obtenus à Castlebar, afin d'assurer la fourniture d'un produit sûr. En particulier,

4. une méthode cinétique turbidimétrique plus sensible de dosage des endotoxines par le lysat d'améboocytes de limule (LAL) doit être introduite. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

5. La description complète de la fabrication (3.2.P.3) pour tous les sites, accompagnée de son examen critique, doit être soumise. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

Des mesures complémentaires peuvent être demandées par la suite pour tous les sites, mais en attendant la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, ces mesures ne peuvent être identifiées.

Site de fabrication en Turquie

Le titulaire de l'AMM doit traiter les points suivants:

1. Pour le glucose anhydre le test limitant pour les endotoxines présentes dans la substance médicamenteuse doit être renforcé avant la libération des solutions DP pour le marché de l'UE dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de l'UE. Il convient de présenter également des certificats d'analyses actualisés.

2. Une surveillance microbienne de routine de toutes les matières de départ (y compris des excipients) doit être effectuée et le plan approprié de gestion des modifications incluant les délais de mise en œuvre doit être soumis dans la semaine qui suit la décision de la Commission.

3. Les normes minimales actuelles pour les paramètres de procédés et les limites critiques, p. ex. pour la stérilisation finale, doivent être revues et améliorées, en conformité avec les possibilités des procédés et les meilleures pratiques. La stérilisation finale doit être exprimée en termes d'exposition minimale à une température minimale conformément à la Ph. Eur. et doit être harmonisée sur tous les sites concernés. En conséquence, les spécifications de la biocharge des contenants remplis doivent également être harmonisées. Le procédé de stérilisation doit être re-validé, en utilisant des indicateurs biologiques

conformément à la Ph. Eur.. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans la semaine qui suit la décision de la Commission.

4. La libération standard par une personne qualifiée doit s'appliquer à tous les produits libérés selon les termes des autorisations de mise sur le marché de l'UE; en particulier, les personnes qualifiées doivent être convaincues que les substances actives sont produites conformément aux exigences des BPF de l'UE. La déclaration doit être fournie avant la libération des solutions DP pour le marché de l'UE dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de l'UE.

Dans l'attente de la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, il est attendu que le titulaire de l'AMM mette en œuvre sur tous ses sites les enseignements tirés des résultats obtenus à Castlebar, afin d'assurer la fourniture d'un produit sûr. En particulier,

5. une méthode cinétique turbidimétrique plus sensible de dosage des endotoxines par le lysat d'améboocytes de limule (LAL) doit être introduite. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

6. La description complète de la fabrication (3.2.P.3) pour tous les sites, accompagnée de son examen critique, doit être soumise. Un plan de gestion des modifications incluant des délais pour la mise en œuvre doit être soumis dans les trois semaines qui suivent la décision de la Commission.

Des mesures complémentaires peuvent être demandées par la suite pour tous les sites, mais en attendant la conclusion de la procédure au titre de l'article 31 en cours, ces mesures ne peuvent être identifiées.