

Allegato IV

Condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve adempiere le seguenti condizioni.

Il CHMP giudica di estrema importanza mantenere il coordinamento della revisione delle condizioni attualmente identificate per il sito negli Stati Uniti. Un approccio europeo armonizzato alla fornitura è stato applicato a partire dall'identificazione dei problemi di Castlebar, e la procedura ai sensi dell'articolo 31 prosegue in attesa di una risoluzione dei problemi in sospeso. Il presente parere rappresenta il secondo¹ di una serie di pareri collegati, che possono portare successivamente alla richiesta di misure aggiuntive per il sito che costituisce l'oggetto del presente parere. La revisione coordinata svolta dal CHMP delle condizioni del sito negli Stati Uniti, come già effettuata per i siti oggetto del primo parere, consentirà l'applicazione di modifiche armoniose adeguate con un impatto minimo sulla fornitura di soluzioni PD nel mercato dell'UE. Di conseguenza, i dati relativi alle seguenti condizioni devono essere presentati ed esaminati dal CHMP.

Sito di produzione statunitense

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve provvedere a quanto segue:

1. Tutte le sostanze presenti nel farmaco devono essere supportate da master file della sostanza attiva o da dati adeguati ed essere conformi alle prescrizioni della farmacopea europea.

I fornitori dei principi attivi sotto elencati non sono stati usati precedentemente per il prodotto europeo e i master file della sostanza attiva (ASMF) o i pacchetti informativi equivalenti devono essere presentati per questi fornitori. Un programma di gestione dei cambiamenti, comprese le scadenze per l'applicazione, deve essere presentato entro una settimana dalla decisione della Commissione. Inoltre, ove applicabile, questi devono essere esaminati e deve essere dimostrato che sono conformi ai principi della farmacopea europea, prima dell'immissione di soluzioni PD nel mercato dell'UE secondo l'autorizzazione all'immissione in commercio dell'UE.

In particolare:

- destrosio anidro;
- cloruro di sodio;
- sodio S-lattato.

2. Gli eccipienti acqua per iniezioni, acido cloridrico e idrossido di sodio sono controllati secondo la farmacopea statunitense. Questi devono essere testati e i risultati devono essere presentati per mostrare la loro conformità alla farmacopea europea prima dell'immissione di soluzioni PD nel mercato dell'UE secondo l'autorizzazione all'immissione in commercio dell'UE.

3. Gli attuali standard minimi relativi a parametri di processo e limiti critici, per esempio per la sterilizzazione terminale, devono essere rivisti e migliorati, conformemente alle capacità di processo e alle migliori prassi. La sterilizzazione terminale deve essere espressa come tempo minimo di esposizione a una temperatura minima secondo la farmacopea europea e deve essere armonizzata presso tutti i siti interessati. Di conseguenza, è necessario armonizzare anche le specifiche relative alla carica batterica dei contenitori riempiti. Il processo di sterilizzazione deve essere ri-validato usando gli indicatori biologici previsti dalla farmacopea europea. Un programma di gestione dei cambiamenti, comprese le scadenze per l'applicazione, deve essere presentato entro una settimana dalla decisione della Commissione.

4. Deve essere condotto il monitoraggio microbico di routine di tutti i materiali di partenza (compresi gli eccipienti) e il programma di gestione dei cambiamenti adeguato, comprese le scadenze per l'applicazione, deve essere presentato entro una settimana dalla decisione della Commissione.

5. Devono essere forniti i dati di stabilità, compresa la stabilità a lungo termine e accelerata in prodotti fabbricati secondo le specifiche dell'UE. Un programma di gestione dei cambiamenti adeguato deve essere presentato entro tre settimane dalla decisione della Commissione.

6. L'emissione di QP standard deve essere applicata a tutti i prodotti immessi sul mercato secondo i termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dell'UE. In particolare, è necessario il rispetto delle QP che prevedono che i principi attivi siano fabbricati secondo le prescrizioni di buona pratica di fabbricazione dell'UE. La dichiarazione deve essere fornita prima dell'immissione di soluzioni PD sul mercato dell'UE nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio dell'UE.

¹ Un primo parere riguardante l'inclusione di siti di produzione situati in Canada, Polonia e Turchia è stato adottato dal CHMP ad aprile. La corrispondente decisione della Commissione è stata emanata il 12 maggio 2011.

In attesa della conclusione della procedura in corso ai sensi dell'articolo 31, si prevede che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio applichi presso tutti i propri siti gli insegnamenti tratti da quanto scoperto a Castlebar, per garantire la fornitura di un prodotto sicuro. In particolare:

7. È necessario introdurre un metodo del lisato degli amebociti del limulus (LAL) turbidimetrico cinetico più sensibile per condurre test sulle endotossine. Un programma di gestione dei cambiamenti, comprese le scadenze per l'applicazione, deve essere presentato entro tre settimane dalla decisione della Commissione.

8. È necessario presentare la descrizione completa della produzione (3.2.P.3) per il sito insieme alla relativa revisione critica. Un programma di gestione dei cambiamenti, comprese le scadenze per l'applicazione, deve essere presentato entro tre settimane dalla decisione della Commissione.

Successivamente possono essere richieste misure aggiuntive per tutti i siti, ma in attesa della conclusione della procedura in corso ai sensi dell'articolo 31, queste non possono essere individuate.