

## **Anexo IV**

### **Condições da autorização de introdução no mercado**

**As seguintes condições (identificadas abaixo por fábrica) devem ser cumpridas pelo titular da autorização de introdução no mercado.**

O CHMP considera extremamente importante existir uma coordenação da análise das condições actualmente identificadas para as fábricas do Canadá, da Polónia e da Turquia. Desde que os problemas foram identificados em Castlebar, foi estabelecida uma abordagem harmonizada a nível europeu no que diz respeito ao fornecimento dos medicamentos, permanecendo em curso a consulta nos termos do artigo 31.º enquanto não forem resolvidos os problemas detectados. O presente parecer é o primeiro de uma série de pareceres interligados, os quais podem resultar no pedido subsequente de medidas adicionais para as fábricas alvo deste parecer. A análise coordenada das condições pelo CHMP permitirá efectuar os ajustamentos adequados e de forma harmoniosa, com impacto mínimo no fornecimento de soluções de DP no mercado europeu. Assim, deverão ser apresentados e analisados pelo CHMP dados relacionados com as condições abaixo definidas.

**Fábrica do Canadá**

O TAIM deverá ter em conta o seguinte:

1. Para todas as substâncias devem ser fornecidos os respectivos dossiês principais da substância activa ou outros dados adequados, devendo ser cumpridas as especificações da Farmacopeia Europeia.

Os fornecedores de substâncias activas abaixo listados nunca foram utilizados em medicamentos europeus, pelo que para estes fornecedores deverão ser submetidos dossiês principais da substância activa (ASMF) ou informação equivalente. No prazo de uma semana após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação. Além disso, quando aplicável, os fornecedores deverão ser avaliados e deverão demonstrar a sua conformidade com a Farmacopeia Europeia, antes de colocarem soluções de DP no mercado europeu ao abrigo da autorização europeia de introdução no mercado.

Especificamente:

- dextrose monohidratada
- cloreto de sódio
- s-lactato de sódio

2. Os excipientes água para injectáveis e hidróxido de sódio são controlados de acordo com a Farmacopeia dos EUA. Estes devem ser testados, devendo os resultados ser apresentados como prova de conformidade com a Farmacopeia Europeia antes da colocação de soluções de DP no mercado europeu ao abrigo da autorização europeia de introdução no mercado.

3. As normas mínimas vigentes para os parâmetros críticos do processo e limites, por exemplo para a esterilização terminal, devem ser revistas e melhoradas, em conformidade com as capacidades do processo e os procedimentos de boas práticas. De acordo com a Farmacopeia Europeia, a esterilização terminal deve ser expressa como o tempo mínimo de exposição a uma temperatura mínima, e deve ser harmonizada em todas as fábricas envolvidas. Consequentemente, as especificações da carga biológica dos contentores cheios também devem ser harmonizadas. O processo de esterilização deve ser revalidado através de indicadores biológicos, tal como especificado na Farmacopeia Europeia. No prazo de uma semana após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação.

4. Deve ser efectuado um controlo microbiológico de rotina em todas as matérias-primas (incluindo excipientes) e, no prazo de uma semana após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração adequado que inclua prazos de implementação.

5. Devem ser fornecidos dados de estabilidade, incluindo de ensaios a longo prazo e de ensaios de estabilidade acelerada, em medicamentos fabricados de acordo com as especificações europeias. No prazo de três semanas após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração adequado.

6. Todos os medicamentos comercializados nos termos das autorizações europeias de introdução no mercado devem ser certificados por uma Pessoa Qualificada (QP); em especial, a QP deve assegurar que as substâncias activas são fabricadas de acordo com os requisitos das BPF europeias. A declaração deve ser fornecida antes da colocação das soluções de DP no mercado europeu ao abrigo da autorização europeia de introdução no mercado.

Enquanto se aguarda a conclusão da consulta em curso ao abrigo do artigo 31.º, o TAIM deve implementar em todas as suas fábricas as medidas necessárias para prevenir a recorrência dos problemas detectados em Castlebar, de forma a assegurar o fornecimento de medicamentos seguros. Especificamente:

7. Deve ser introduzido um método lisado de amebócitos de límulo (LAL - limulus amoebocyte lysate) cinético turbidimétrico mais sensível para determinação de endotoxinas. No prazo de três semanas após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação.

8. Deve ser apresentada a descrição completa dos processos de fabrico (3.2.P.3) empregues em todas as fábricas, bem como as respectivas análises críticas. No prazo de três semanas após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação.

Apesar de poderem vir a ser solicitadas medidas adicionais para estas fábricas, tais medidas não poderão ser determinadas enquanto a consulta em curso não estiver concluída.

### **Fábrica da Polónia**

O TAIM deverá ter em conta o seguinte:

1. Deve ser efectuado um controlo microbiológico de rotina em todas as matérias-primas (incluindo excipientes) e, no prazo de uma semana após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração adequado que inclua prazos de implementação.

2. Deve ser especificada a dimensão máxima de lote em Lublin, devendo ser fornecidos os correspondentes dados de validação dessas dimensões no prazo de três semanas após a Decisão da Comissão.

3. As especificações para os excipientes hidróxido de sódio e ácido clorídrico devem ser fornecidas, juntamente com os resultados das análises, antes da comercialização das soluções de DP no mercado europeu ao abrigo da autorização europeia de introdução no mercado.

Enquanto se aguarda a conclusão da consulta em curso ao abrigo do artigo 31.º, o TAIM deve implementar em todas as suas fábricas as medidas necessárias para prevenir a recorrência dos problemas detectados em Castlebar, de forma a assegurar o fornecimento de medicamentos seguros. Especificamente:

4. Deve ser introduzido um método lisado de amebócitos de límulo (LAL - limulus amoebocyte lysate) cinético turbidimétrico mais sensível para determinação de endotoxinas. No prazo de três semanas após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação.

5. Deve ser apresentada a descrição completa dos processos de fabrico (3.2.P.3) empregues em todas as fábricas, bem como as respectivas análises críticas. No prazo de três semanas após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação.

Apesar de poderem vir a ser solicitadas medidas adicionais para estas fábricas, tais medidas não poderão ser determinadas enquanto a consulta em curso não estiver concluída.

### **Fábrica da Turquia**

O TAIM deverá ter em conta o seguinte:

1. O valor-limite do teste de endotoxina para a glucose anidra deve ser diminuído antes da comercialização das soluções de DP no mercado europeu ao abrigo da autorização europeia de introdução no mercado. Deverão também ser fornecidos certificados de análise actualizados.

2. Deve ser efectuado um controlo microbiológico de rotina em todas as matérias-primas (incluindo excipientes) e, no prazo de uma semana após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração adequado que inclua prazos de implementação.

3. As normas mínimas vigentes para os parâmetros críticos do processo e limites, por exemplo para a esterilização terminal, devem ser revistas e melhoradas, em conformidade com as capacidades do processo e os procedimentos de boas práticas. De acordo com a Farmacopeia Europeia, a esterilização terminal deve ser expressa como o tempo mínimo de exposição a uma temperatura mínima, e deve ser harmonizada em todas as fábricas envolvidas. Consequentemente, as especificações da carga biológica dos contentores cheios também devem ser harmonizadas. O processo de esterilização deve ser revalidado através de indicadores biológicos, em conformidade com a Farmacopeia Europeia.

4. Todos os medicamentos comercializados nos termos das autorizações europeias de introdução no mercado devem ser certificados por uma Pessoa Qualificada (QP); em especial, a QP deve assegurar que as substâncias activas são fabricadas de acordo com os requisitos das BPF europeias. A declaração deve ser fornecida antes da colocação das soluções de DP no mercado europeu ao abrigo da autorização europeia de introdução no mercado.

Enquanto se aguarda a conclusão da consulta em curso ao abrigo do artigo 31.º, o TAIM deve implementar em todas as suas fábricas as medidas necessárias para prevenir a recorrência dos problemas detectados em Castlebar, de forma a assegurar o fornecimento de medicamentos seguros. Especificamente:

5. Deve ser introduzido um método lisado de amebócitos de limulo (LAL - limulus amebocyte lysate) cinético turbidimétrico mais sensível para determinação de endotoxinas. No prazo de três semanas após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação.

6. Deve ser apresentada a descrição completa dos processos de fabrico (3.2.P.3) empregues em todas as fábricas, bem como as respectivas análises críticas. No prazo de três semanas após a Decisão da Comissão, deverá ser apresentado um plano de gestão de alteração que inclua prazos de implementação.

Apesar de poderem vir a ser solicitadas medidas adicionais para estas fábricas, tais medidas não poderão ser determinadas enquanto a consulta em curso não estiver concluída.