

Anexa IV

Condițiile emiterii autorizației de punere pe piață

Următoarele condiții (identificate mai jos pentru fiecare unitate) trebuie îndeplinite de deținătorul autorizației de punere pe piață.

CHMP consideră extrem de importantă menținerea coordonării în cadrul evaluării condițiilor identificate în prezent pentru unitățile din Canada, Polonia și Turcia. O abordare europeană armonizată a aprovizionării este instituită de la identificarea motivului de îngrijorare de la Castlebar, iar procedura inițiată în temeiul articolului 31 rămâne în curs până la soluționarea problemelor nerezolvate. Avizul de față este primul dintr-o serie de avize combinate, care pot conduce ulterior la solicitarea de măsuri suplimentare pentru unitățile care fac obiectul prezentului aviz. Evaluarea coordonată a condițiilor de către CHMP va permite ajustări armonioase adecvate cu un impact minim asupra furnizării de soluții DP pe piața UE. Prin urmare, trebuie prezentate date în legătură cu următoarele condiții, acestea urmând a fi evaluate de CHMP.

Unitatea de producție din Canada
DAPP trebuie să abordeze următoarele:

1. Toate substanțele medicamentoase trebuie justificate prin dosarele permanente pentru substanțe active sau prin date adecvate și trebuie să respecte cerințele Farmacopeii europene (Ph. Eur.).

Furnizorii de substanță activă menționați mai jos nu au fost utilizați în prealabil pentru produsul din UE, trebuind prezentate dosare permanente pentru substanțe active (ASMF) sau pachete de date echivalente pentru acești furnizori. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de o săptămână de la decizia Comisiei. În plus, după caz, aceștia trebuie testați pentru a demonstra conformitate acestora cu Farmacopeea europeană (Ph. Eur.), înainte de introducerea soluțiilor DP pe piața UE în baza autorizației europene de punere pe piață.

În special:

- Dextroză monohidrat
- Clorură de sodiu
- Lactat S de sodiu

2. Excipienții apă pentru preparate injectabile și hidroxid de sodiu sunt controlați în conformitate cu Farmacopeea SUA. Aceștia trebuie testați, iar rezultatele prezentate pentru a demonstra conformitatea acestora cu Ph. Eur. înainte de introducerea soluțiilor DP pe piața UE în baza autorizației europene de punere pe piață.

3. Standardele minime actuale pentru limitele și parametrii de proces critici, de exemplu, pentru sterilizare terminală, trebuie reexamineate și îmbunătățite, în conformitate cu capacitățile de proces și cele mai bune practici. Sterilizarea terminală trebuie exprimată ca durată minimă de expunere la o temperatură minimă conform Ph. Eur. și trebuie armonizată la toate unitățile implicate. În consecință, trebuie armonizate, de asemenea, specificațiile privind sarcina biologică a recipientelor umplute. Procesul de sterilizare trebuie revalidat prin utilizarea de indicatori biologici conform Ph. Eur. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de o săptămână de la decizia Comisiei.

4. Trebuie să aibă loc monitorizarea microbiană de rutină a tuturor materialelor de bază (inclusiv a excipienților), iar planul adecvat de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de o săptămână de la decizia Comisiei.

5. Trebuie prezentate date de stabilitate, inclusiv pe termen lung și accelerate, la produsele fabricate în conformitate cu specificațiile UE. Un plan adecvat de gestionare a modificărilor trebuie prezentat în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.

6. Aprobarea standard a persoanei calificate (QP) trebuie să se aplice pentru toate produsele introduse pe piață în condițiile autorizațiilor de punere pe piață din UE; în special, persoanele calificate trebuie să se asigure că substanțele active sunt fabricate în conformitate cu cerințele BPF ale UE. Declarația trebuie prezentată înainte de introducerea soluțiilor DP pe piața UE în baza autorizației europene de punere pe piață.

Până la încheierea procedurii în curs în temeiul articolului 31, DAPP trebuie să aplice în toate unitățile sale rezultatele învățămintelor acumulate în urma constatărilor de la Castlebar, pentru a garanta furnizarea unui produs sigur. În special,

7. Trebuie introdusă o metodă turbidimetrică cinetică mai sensibilă cu lizat amebocitar limulus (LAL) pentru testarea prezenței endotoxinelor. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.

8. Trebuie prezentată descrierea completă a producției (3.2.P.3) pentru toate unitățile în paralel cu o evaluare critică în acest sens. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.

Măsuri suplimentare pot fi solicitate ulterior pentru toate unitățile, dar, înainte de încheierea procedurii în curs în temeiul articolului 31, acestea nu pot fi identificate.

Unitatea de producție din Polonia

DAPP trebuie să abordeze următoarele:

1. Trebuie să aibă loc monitorizarea microbiană de rutină a tuturor materialelor de bază (inclusiv a excipienților), iar planul adecvat de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de o săptămână de la decizia Comisiei.
2. Trebuie specificată mărimea maximă a lotului la Lublin, iar datele de validare efective pentru aceste mărimi de loturi trebuie prezentate în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.
3. Specificațiile pentru excipienții hidroxid de sodiu și acid clorhidric trebuie menționate alături de rezultatele analizei. Acestea trebuie prezentate înainte de introducerea soluțiilor DP pe piața UE în baza autorizației europene de punere pe piață.

Până la încheierea procedurii în curs în temeiul articolului 31, DAPP trebuie să aplice în toate unitățile sale rezultatele învățămintelor acumulate în urma constatărilor de la Castlebar, pentru a garanta furnizarea unui produs sigur. În special,

4. Trebuie introdusă o metodă turbidimetrică cinetică mai sensibilă cu lizat amebocitar limulus (LAL) pentru testarea prezenței endotoxinelor. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.
5. Trebuie prezentată descrierea completă a producției (3.2.P.3) pentru toate unitățile în paralel cu o evaluare critică în acest sens. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.

Măsuri suplimentare pot fi solicitate ulterior pentru toate unitățile, dar, înainte de încheierea procedurii în curs în temeiul articolului 31, acestea nu pot fi identificate.

Unitatea de producție din Turcia

DAPP trebuie să abordeze următoarele:

1. Pentru glucoza anhidră testul limitelor pentru endotoxine în substanța medicamentoasă trebuie să devină mai strict înainte de introducerea soluțiilor DP pe piața UE în baza autorizației europene de punere pe piață. De asemenea, trebuie furnizate certificate de analiză actualizate.
2. Trebuie să aibă loc monitorizarea microbiană de rutină a tuturor materialelor de bază (inclusiv a excipienților), iar planul adecvat de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de o săptămână de la decizia Comisiei.
3. Standardele minime actuale pentru limitele și parametrii de proces critici, de exemplu, pentru sterilizare terminală, trebuie reexamineate și îmbunătățite, în conformitate cu capacitățile de proces și cele mai bune practici. Sterilizarea terminală trebuie exprimată ca durată minimă de expunere la o temperatură minimă conform Ph. Eur. și trebuie armonizată la toate unitățile implicate. În consecință, trebuie armonizate, de asemenea, specificațiile privind sarcina biologică a recipientelor umplute. Procesul de sterilizare trebuie revalidat prin utilizarea de indicatori biologici conform Ph. Eur. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de o săptămână de la decizia Comisiei.
4. Aprobarea standard a persoanei calificate (QP) trebuie să se aplice pentru toate produsele introduse pe piață în condițiile autorizațiilor de punere pe piață din UE; în special, persoanele calificate trebuie să se asigure că substanțele active sunt fabricate în conformitate cu cerințele BPF ale UE. Declarația

trebuie prezentată înainte de introducerea soluțiilor DP pe piața UE în baza autorizației europene de punere pe piață.

Până la încheierea procedurii în curs în temeiul articolului 31, DAPP trebuie să aplice în toate unitățile sale rezultatele învățămintelor acumulate în urma constatărilor de la Castlebar, pentru a garanta furnizarea unui produs sigur. În special,

5. Trebuie introdusă o metodă turbidimetrică cinetică mai sensibilă cu lizat amebocitar limulus (LAL) pentru testarea prezenței endotoxinelor. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.

6. Trebuie prezentată descrierea completă a producției (3.2.P.3) pentru toate unitățile în paralel cu o evaluare critică în acest sens. Un plan de gestionare a modificărilor, incluzând termenele de punere în aplicare, trebuie prezentat în decurs de trei săptămâni de la decizia Comisiei.

Măsuri suplimentare pot fi solicitate ulterior pentru toate unitățile, dar înainte de încheierea procedurii în curs în temeiul articolului 31, acestea nu pot fi identificate.