

Приложение IV

Условия на разрешението за употреба

Следните условия (определени по-долу за всяко място) трябва да бъдат изпълнени от притежателя на разрешението за употреба.

CHMP счита за изключително важно да се поддържа координацията на разглеждането на условията, определени понастоящем за местата в Канада, Полша и Турция. Предприет е хармонизиран подход по отношение на снабдяването, тъй като продължава установяването на опасенията в Кастелбар и провеждането на процедурата по член 31, като се изчаква разрешение на неуредените въпроси. Настоящото становище е първото от серия обвързани становища, които могат да доведат впоследствие до изискването на допълнителни мерки за местата, обект на настоящото становище. Съгласуваното от CHMP преразглеждане на условията ще позволи подходящите хармонизиращи корекции с минимално въздействие върху снабдяването на европейския пазар с разтвори за перитонеална диализа. Следователно данните във връзка със следните условия трябва да бъдат предадени на и преразгледани от CHMP.

Място на производство в Канада

ПРУ трябва да вземе предвид следното:

1. Всички лекарствени вещества, трябва да бъдат придружени от основната документация на активното вещество или подходящи съответни данни и да бъдат в съответствие с изискванията на Европейската фармакопея.

Изброените по-долу доставчици на активното вещество не са били използвани досега при европейските продукти и основната документация на активното вещество (ASMF) или еквивалентни пакети данни трябва да бъдат представени за тези доставчици. План за управление на промените, включващ срокове за въвеждане, трябва да бъде представен до една седмица от решението на Комисията. В допълнение, където това е приложимо, те трябва да бъдат изследвани и да се демонстрира съответствието им с Европейската фармакопея, преди пускането на разтвори за перитонеална диализа на пазара в ЕС по силата на разрешението за употреба в ЕС.

В частност:

- Декстроза монохидрат
- натриев хлорид
- Натриев S-лактат

2. Помощните вещества вода за инжекции и натриев хидроксид да са контролирани в съответствие с фармакопеята на Съединените щати. Те трябва да бъдат изследвани и резултатите да бъдат предадени, за да се демонстрира съответствието им с Европейската фармакопея, преди пускането на разтвори за перитонеална диализа на пазара в ЕС, съгласно разрешението за употреба в ЕС.

3. Настоящите минимални стандарти за критичните параметри на процеса и неговите граници т.е. за крайна стерилизация, трябва да бъдат разгледани и подобрени, в съответствие с възможностите на процеса и най-добрата практика. Крайната стерилизация трябва да бъде извършвана като минимално време на излагане на минимална температура, както е според Европейската фармакопея, и трябва да бъде хармонизирана във всички засегнати места. Впоследствие спецификациите за биотовар на пълните контейнери също трябва да бъдат хармонизирани. Процесът на стерилизация трябва да бъде обновен, като се използват биологични индикатори според Европейската фармакопея. План за управление на промяната, като се включат срокове за въвеждане, трябва да бъде предаден в рамките на една седмица от решението на Комисията.

4. Трябва да бъде предприето рутинно микробно мониториране на всички изходни материали (включително помощните вещества) и до една седмица от решението на Комисията трябва да бъде предаден подходящ план за управление на промяната, включващ срокове за въвеждане.

5. Трябва да бъдат предоставени данни за стабилността, включително дългосрочни и ускорени, за продуктите, произвеждани в съответствие със спецификациите на ЕС. В рамките на три седмици от решението на Комисията, трябва да бъде предаден план за управление на промените.

6. Стандартното отпускане от квалифициран персонал (QP) трябва да се прилага към всички продукти, отпускани според условията на разрешенията за употреба на ЕС, в частност квалифицираният персонал трябва да е спокоен, че активните вещества са произведени в съответствие с изискванията на ЕС за добрата производствена практика. Декларацията трябва да бъде предоставена преди отпускането на разтвори за перитонеална диализа на пазара в ЕС, съгласно разрешението за употреба в ЕС.

Като се изчаква заключението от текущия член 31, се очаква, че ПРУ ще въведе във всички свои производствени места, резултата от уроците, научени от разкритията в Кастелбар, за да осигури безопасно снабдяване с продукти. В частност

7. Трябва да се въведе по-чувствителен, кинетичен, турбидиметричен метод на лизата от амебоцити на рачета от рода *Limulus* (LAL) за изследване на ендотоксина. План за управление на промените, включващ срокове за въвеждане, трябва да бъде представен до три седмици от решението на Комисията.

8. Трябва да бъдат представени пълното описание на производството (3.2.P.3) едновременно за всички места с неговото критично разглеждане. До три седмици от решението на Комисията трябва да бъде предоставен план за управление на промените, включващ срокове за въвеждане.

Може да бъдат изискани допълнителни мерки за всички производствени места, но докато се изчаква заключение по текущата процедура по член 31, последните не могат да бъдат определени.

Място на производство в Полша

ПРУ трябва да вземе предвид следното:

1. Трябва да бъде предприето рутинно микробно мониториране на всички изходни материали (включително помощните вещества) и до една седмица от решението на Комисията трябва да бъде предаден подходящ план за управление на промяната, включващ срокове за въвеждане.

2. Максималният размер на партидата в Люблин трябва да бъде заявен и данните за ратифицирането на тези партидни размери трябва да бъдат предоставени в рамките на три седмици от решението на Комисията.

3. Спецификациите за помощните вещества, натриев хидроксид и солна киселина, трябва да бъдат заявени заедно с резултатите от анализа. Те трябва да бъдат предоставени преди отпускането на разтвори за перитонеална диализа на пазара в ЕС, съгласно разрешението за употреба в ЕС.

Като се изчаква заключението от текущия член 31, се очаква, че ПРУ ще въведе във всички свои производствени места, резултата от уроците, научени от разкритията в Кастелбар, за да осигури безопасно снабдяване с продукти. В частност

4. Трябва да се въведе по-чувствителен, кинетичен, турбидиметричен метод на лизата от амебоцити на рачета от рода *Limulus* (LAL) за изследване на ендотоксина. План за управление на промените, включващ срокове за въвеждане, трябва да бъде представен до три седмици от решението на Комисията.

5. Трябва да бъдат представени пълното описание на производството (3.2.P.3) едновременно за всички места с неговото критично разглеждане. План за управление на промените, включващ срокове за въвеждане, трябва да бъде представен до три седмици от решението на Комисията.

Може да бъдат изискани допълнителни мерки за всички производствени места, но докато се изчаква заключение по текущата процедура по член 31, последните не могат да бъдат определени.

Място на производство в Турция

ПРУ трябва да вземе предвид следното:

1. За глюкозния анхидрит граничният тест за ендотоксин в лекарственото вещество, трябва да бъде затегнат преди пускането на разтвори за перитонеална диализа на пазара в ЕС, съгласно разрешението за употреба в ЕС. Трябва също да бъдат предоставени обновени удостоверения за анализ.

2. Трябва да бъде предприето рутинно микробно мониториране на всички изходни материали (включително помощните вещества) и до една седмица от решението на Комисията трябва да бъде предаден подходящ план за управление на промяната, включващ срокове за въвеждане.

3. Настоящите минимални стандарти за критичните параметри на процеса и неговите граници т.е. за крайна стерилизация, трябва да бъдат разгледани и подобрени, в съответствие с възможностите на процеса и най-добрата практика. Крайната стерилизация трябва да бъде извършвана като минимално време на излагане на минимална температура, както е според Европейската фармакопея, и трябва да бъде хармонизирана във всички засегнати места. Впоследствие

спецификациите за биотовар на пълните контейнери също трябва да бъдат хармонизирани. Процесът на стерилизация трябва да бъде обновен, като се използват биологични индикатори според Европейската фармакопея. План за управление на промяната, като се включат срокове за въвеждане, трябва да бъде предаден в рамките на една седмица от решението на Комисията.

4. Стандартното отпускане от квалифициран персонал (QP) трябва да се прилага към всички продукти, отпускани според условията на разрешенията за употреба на ЕС, в частност квалифицираният персонал трябва да е спокоен, че активните вещества са произведени в съответствие с изискванията на ЕС за добрата производствена практика. Декларацията трябва да бъде предоставена преди отпускането на разтвори за перитонеална диализа на пазара в ЕС, съгласно разрешението за употреба в ЕС.

Като се изчаква заключението от текущия член 31, се очаква, че ПРУ ще въведе във всички свои производствени места, резултата от уроците, научени от разкритията в Кастелбар, за да осигури безопасно снабдяване с продукти. В частност

5. Трябва да се въведе по-чувствителен, кинетичен, турбидиметричен метод на лизата от амебозити на рачета от рода *Limulus* (LAL) за изследване на ендотоксина. План за управление на промените, включващ срокове за въвеждане, трябва да бъде представен до три седмици от решението на Комисията.

6. Трябва да бъдат представени пълното описание на производството (3.2.P.3) едновременно за всички места с неговото критично разглеждане. План за управление на промените, включващ срокове за въвеждане, трябва да бъде представен до три седмици от решението на Комисията.

Възможно е да бъдат изискани допълнителни мерки за всички производствени места, но докато се изчаква заключение по текущата процедура по член 31, последните не могат да бъдат определени.