

Příloha IV
Podmínky registrace

Držitel rozhodnutí o registraci by měl splnit tyto podmínky (stanovené níže pro jednotlivá výrobní místa).

Výbor CHMP považuje za mimořádně důležité, aby se zachovala koordinace při přezkoumávání nyní stanovených podmínek na výrobních místech v Kanadě, Polsku a Turecku. Od okamžiku zjištění znepokojivé skutečnosti v Castlebaru byl zaveden sjednocený evropský přístup a nadále pokračuje postup podle článku 31, v rámci kterého se očekává rozhodnutí týkající se nevyřešených otázek. Současné stanovisko je prvním ze série vzájemně souvisejících stanovisek, která mohou následně vést k dalším opatřením požadovaným pro výrobní místa, jichž se současné stanovisko týká. Koordinovaný přezkum podmínek výborem CHMP umožní provést vhodné jednotné úpravy s minimálním dopadem na dodávku roztoků k peritoneální dialýze na trh EU. Proto by měly být předloženy údaje vztahující se k těmto podmínkám a výbor CHMP by je měl přezkoumat.

Kanadské výrobní místo

Držitel rozhodnutí o registraci by se měl věnovat následujícímu:

1. Všechny léčivé látky by měly být podpořeny základními dokumenty o léčivé látce nebo vhodnými údaji a měly by splňovat požadavky Evropského lékopisu.

Léčivé látky od níže uvedených dodavatelů dosud nebyly používány u přípravku registrovaného v EU a měly by se pro ně předložit základní dokumenty o léčivé látce nebo rovnocenné soubory údajů. Do jednoho týdne od přijetí rozhodnutí Komise by měl být předložen plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění. Dále by se před uvedením roztoků k peritoneální dialýze na trh EU v rámci rozhodnutí o registraci platného v EU tyto léčivé látky měly případně testovat a mělo by být prokázáno, že jsou v souladu s Evropským lékopisem.

Jedná se zejména o:

- dextrózu (glukózu) monohydrát
- chlorid sodný
- natrium S-laktát

2. Pomocné látky, voda na injekce a hydroxid sodný, jsou kontrolovány podle lékopisu Spojených států. Před uvedením roztoků k peritoneální dialýze na trh EU v rámci rozhodnutí o registraci platného v EU by se tyto látky měly otestovat a měly by se předložit příslušné výsledky prokazující, že tyto látky jsou v souladu s Evropským lékopisem.

3. Stávající minimální standardy pro kritické parametry postupu a limitní hodnoty, např. pro sterilizaci v konečném obalu, by se měly přezkoumat a zlepšit v souladu s možnostmi postupu a nejlepší praxí. Sterilizace v konečném obalu musí být vyjádřena jako minimální čas expozice nejmenší teplotě podle Evropského lékopisu a měla by být na všech zúčastněných místech sjednocena. Následně by se měly také sjednotit specifikace biologické zátěže naplněných obalů. Postup sterilizace by se měl znovu ověřit za použití biologických indikátorů, jak to vyžaduje Evropský lékopis. Do jednoho týdne od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

4. Mělo by se provádět rutinní mikrobiální sledování všech výchozích materiálů (včetně pomocných látek) a do jednoho týdne od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit příslušný plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

5. U přípravků vyráběných v souladu se specifikacemi EU by se měly poskytnout údaje o stabilitě, včetně údajů dlouhodobých a urychlených. Do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit příslušný plán řízení změn.

6. Pro všechny přípravky uvolňované za podmínek rozhodnutí o registraci v EU by se mělo uplatňovat uvolnění kvalifikovanou osobou. Kvalifikované osoby musí být zejména přesvědčeny, že jsou léčivé látky vyráběny v souladu s požadavky správné výrobní praxe EU. Před uvolněním roztoků k peritoneální dialýze na trh EU za podmínek rozhodnutí o registraci v EU by se mělo poskytnout prohlášení.

Během očekávání závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 by měl držitel rozhodnutí o registraci zavést na všech svých výrobních místech opatření, ke kterým dospěl na základě nálezů v Castlebaru, aby zajistil bezpečnou dodávku přípravku. Především:

7. Měla by se zavést citlivější kinetická turbidimetrická metoda *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) na testování přítomnosti endotoxinů. Do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

8. Měl by se předložit úplný popis výroby (3.2.P.3) na všech výrobních místech spolu s jeho kritickým zhodnocením. Do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

Následně mohou být požadována další opatření pro všechna výrobní místa, avšak až do vyvození závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 nelze tato opatření stanovit.

Polské výrobní místo

Držitel rozhodnutí o registraci by se měl věnovat následujícímu:

1. Mělo by se provádět rutinní mikrobiální sledování všech výchozích materiálů (včetně pomocných látek) a do jednoho týdne od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit příslušný plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

2. Měla by se uvést maximální velikost šarže v Lublinu a poskytnout aktuální validační údaje pro tyto velikosti šarže do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise.

3. Měly by se uvést specifikace pro pomocné látky hydroxid sodný a kyselinu chlorovodíkovou spolu s výsledky analýzy. Tyto údaje by se měly předložit před uvolněním roztoků k peritoneální dialýze na trh EU za podmínek rozhodnutí o registraci v EU.

Během očekávání závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 by měl držitel rozhodnutí o registraci zavést na všech svých výrobních místech opatření, ke kterým dospěl na základě nálezů v Castlebaru, aby zajistil bezpečnou dodávku přípravku. Především:

4. Měla by se zavést citlivější kinetická turbidimetrická metoda *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) na testování přítomnosti endotoxinů. Do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

5. Měl by se předložit úplný popis výroby (3.2.P.3) na všech výrobních místech spolu s jeho kritickým zhodnocením. Do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

Následně mohou být požadována další opatření pro všechna výrobní místa, avšak až do vyvození závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 nelze tato opatření stanovit.

Turecké výrobní místo

Držitel rozhodnutí o registraci by se měl věnovat následujícímu:

1. U bezvodé glukózy by se před uvolněním roztoků k peritoneální dialýze na trh EU za podmínek rozhodnutí o registraci v EU měla zpřísnit mezní hodnota testu na přítomnost endotoxinů v léčivé látce. Také by se měly poskytnout aktualizované doklady o analýze.

2. Mělo by se provádět rutinní mikrobiální sledování všech výchozích materiálů (včetně pomocných látek) a do jednoho týdne od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit příslušný plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

3. Stávající minimální standardy pro kritické parametry postupu a limitní hodnoty, např. pro sterilizaci v konečném obalu, by se měly přezkoumat a zlepšit v souladu s možnostmi postupu a osvědčenými postupy. Sterilizace v konečném obalu musí být vyjádřena jako minimální čas expozice nejmenší teplotě podle Evropského lékopisu a měla by být na všech zúčastněných místech sjednocena. Následně by se měly také sjednotit specifikace biologické zátěže naplněných obalů. Postup sterilizace by se měl znovu ověřit za použití biologických indikátorů, jak to vyžaduje Evropský lékopis. Do jednoho týdne od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

4. Pro všechny přípravky uvolňované za podmínek rozhodnutí o registraci v EU by se mělo uplatňovat uvolnění kvalifikovanou osobou. Kvalifikované osoby musí být zejména přesvědčeny, že jsou léčivé látky vyráběny v souladu s požadavky správné výrobní praxe EU. Před uvolněním roztoků

k peritoneální dialýze na trh EU za podmínek rozhodnutí o registraci v EU by se mělo poskytnout prohlášení.

Během očekávání závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 by měl držitel rozhodnutí o registraci zavést na všech svých výrobních místech opatření, ke kterým dospěl na základě nálezů v Castlebaru, aby zajistil bezpečnou dodávku přípravku. Především:

5. Měla by se zavést citlivější kinetická turbidimetrická metoda *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) na testování přítomnosti endotoxinů. Do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

6. Měl by se předložit úplný popis výroby (3.2.P.3) na všech výrobních místech spolu s jeho kritickým zhodnocením. Do tří týdnů od přijetí rozhodnutí Komise by se měl předložit plán řízení změn, včetně časového harmonogramu jejich provádění.

Následně mohou být požadována další opatření pro všechna výrobní místa, avšak až do vyvození závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 nelze tato opatření stanovit.