Aneks IV

Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien spełniać następujące warunki (określone dla poszczególnych ośrodków).

CHMP uważa, że niezwykle ważne jest zachowanie koordynacji podczas oceny obecnych warunków wytwarzania w ośrodkach w Kanadzie, Polsce i Turcji. Od momentu wykrycia problemu w Castlebar wdrożono jednolite podejście europejskie do dostaw, i procedura na mocy art. 31 będzie trwać do czasu rozwiązania nierozstrzygniętych kwestii. Obecna opinia jest pierwszą z serii związanych ze sobą opinii, które w dalszej kolejności mogą doprowadzić do konieczności przedsięwzięcia dodatkowych środków w miejscach będących przedmiotem aktualnej opinii. Skoordynowany przegląd warunków wytwarzania prowadzony przez CHMP umożliwi jednolite przeprowadzenie odpowiednich zmian z minimalnym wpływem na dostawy roztworów do dializy otrzewnowej na rynkach UE. Zatem należy przedłożyć do oceny CHMP dane dotyczące następujących warunków:

Ośrodek wytwarzania w Kanadzie
Podmiot odpowiedzialny powinien rozwiązać następujące kwestie:

1. Wszystkie substancje czynne powinny być poparte dokumentacją DMF (drug master file) dla substancji czynnej lub odpowiednimi danymi i spełniać wymogi Farmakopei Europejskiej.

Poniżej wymienieni dostawcy substancji czynnej nie dostarczali wcześniej produktu europejskiego i należy przedłożyć dokumentację DMF dla substancji czynnej lub równoważne zestawy danych. W ciągu jednego tygodnia od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia. Ponadto (kiedy dotyczy) substancje czynne powinny zostać zbadane w celu potwierdzenia zgodności z Farmakopeą Europejską przed uwolnieniem roztworów do dializy otrzewnowej na rynek UE na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.
Dotyczy to w szczególności:

- jednowodzianu dekstrozy
- chlorku sodu
- mleczanu sodu (postać lewoskrętna)

2. Substancje pomocnicze – woda do wstrzykiwań i wodorotlenek sodu – podlegają kontroli zgodnie z Farmakopeą Amerykańską. Należy przeprowadzić badania i przedstawić ich wyniki w celu potwierdzenia zgodności z Farmakopeą Europejską przed uwolnieniem roztworów do dializy otrzewnowej na rynek UE na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

3. Należy ocenić i poprawić, zgodnie z możliwościami danego procesu i najlepszą praktyką, aktualne minimalne standardy i zakresy dla kluczowych parametrów i zakresów tego procesu, np. sterylizacji końcowej. Sterylizacja końcowa musi być wyrażona jako czas minimalnej ekspozycji na minimalną temperaturę zgodnie z Farmakopeą Europejską i należy ujednolicić ten proces we wszystkich przedmiotowych ośrodkach wytwarzania. W związku z tym należy również ujednolicić specyfikacje dotyczące obciążenia biologicznego wypełnionych zbiorników. Należy ponownie zatwierdzić proces sterylizacji z zastosowaniem wskaźników biologicznych zgodnie z Farmakopeą Europejską. W ciągu jednego tygodnia od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

4. W ciągu jednego tygodnia od wydania opinii przez Komisję należy przedsięwziąć rutynowe monitorowanie mikrobiologiczne wszystkich materiałów wyjściowych (w tym substancji pomocniczych) oraz przedstawić odpowiedni plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

5. Należy przedstawić dane dotyczące trwałości, w tym długoterminowej i przyspieszonej, dla produktów wytwarzanych zgodnie ze specyfikacjami UE. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić odpowiedni plan zarządzania zmianą.

6. Standardowa deklaracja osoby wykwalifikowanej dotycząca uwalniania produktu powinna dotyczyć wszystkich produktów uwalnianych na podstawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE.
W szczególności osoby wykwalifikowane muszą być przekonane, że substancje czynne są wytwarzane zgodnie z unijnymi wymogami w zakresie dobrej praktyki wytwarzania (ang. Good Manufactirnig Practice, GMP). Deklarację należy dostarczyć przed uwolnieniem roztworów do dializy otrzewnowej na rynek UE na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

Do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 podmiot odpowiedzialny, w celu zapewnienia dostarczania bezpiecznego produktu, we wszystkich swoich ośrodkach wytwarzania powinien zastosować wnioski z doświadczeń nabytych w Castlebar. W szczególności:

7. Należy wprowadzić bardziej czułą metodę kinetyczno-turbidymetryczną z użyciem lizatu amebocytów skrzypłocza (test LAL) do badań na obecność endotoksyn. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

8. Należy przedstawić pełny opis procesu wytwarzania (3.2.P.3) dla wszystkich ośrodków wraz z jego oceną krytyczną. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

W dalszej kolejności konieczne może okazać się przedsięwzięcie dodatkowych środków we wszystkich przedmiotowych miejscach wytwarzania, jednak do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 nie można ich zdefiniować.

Ośrodek wytwarzania w Polsce
Podmiot odpowiedzialny powinien rozwiązać następujące kwestie:

1. W ciągu jednego tygodnia od wydania opinii przez Komisję należy przedsięwziąć rutynowe monitorowanie mikrobiologiczne wszystkich materiałów wyjściowych (w tym substancji pomocniczych) oraz przedstawić odpowiedni plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

2. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy ustanowić maksymalną wielkość serii w Lublinie i przedstawić aktualne dane dotyczące walidacji tych serii.

3. Należy przedstawić specyfikacje dla substancji pomocniczych wodorotlenku sodu i kwasu solnego wraz z wynikami analizy. Należy je przedstawić przed uwolnieniem roztworów do dializy otrzewnowej na rynek UE na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

Do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 podmiot odpowiedzialny, w celu zapewnienia dostarczania bezpiecznego produktu, we wszystkich swoich ośrodkach wytwarzania powinien zastosować wnioski z doświadczeń nabytych w Castlebar. W szczególności:

4. Należy wprowadzić bardziej czułą metodę kinetyczno-turbidymetryczną z użyciem lizatu amebocytów skrzypłocza (test LAL) do badań na obecność endotoksyn. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

5. Należy przedstawić pełny opis procesu wytwarzania (3.2.P.3) dla wszystkich ośrodków wraz z jego oceną krytyczną. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

W dalszej kolejności konieczne może okazać się przedsięwzięcie dodatkowych środków we wszystkich przedmiotowych miejscach wytwarzania, jednak do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 nie można ich zdefiniować.

Ośrodek wytwarzania w Turcji
Podmiot odpowiedzialny powinien rozwiązać następujące kwestie:

1. W odniesieniu do glukozy bezwodnej należy dopracować końcowy test na obecność endotoksyn w substancji czynnej przed uwolnieniem roztworów do dializy otrzewnowej na rynek UE na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Należy także dostarczyć uaktualnione certyfikaty analizy.

2. W ciągu jednego tygodnia od wydania opinii przez Komisję należy przedsięwziąć rutynowe monitorowanie mikrobiologiczne wszystkich materiałów wyjściowych (w tym substancji pomocniczych) oraz przedstawić odpowiedni plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

3. Należy ocenić i poprawić, zgodnie z możliwościami danego procesu i najlepszą praktyką, aktualne minimalne standardy i zakresy dla kluczowych parametrów i zakresów tego procesu, np. sterylizacji końcowej. Sterylizacja końcowa musi być wyrażona jako czas minimalnej ekspozycji na minimalną temperaturę zgodnie z Farmakopeą Europejską i należy ujednolicić ten proces we wszystkich przedmiotowych ośrodkach wytwarzania. W związku z tym należy również ujednolicić specyfikacje

dotyczące obciążenia biologicznego wypełnionych zbiorników. Należy ponownie zatwierdzić proces sterylizacji z zastosowaniem wskaźników biologicznych zgodnie z Farmakopeą Europejską. W ciągu jednego tygodnia od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

4. Standardowa deklaracja osoby wykwalifikowanej dotycząca uwalniania produktu powinna dotyczyć wszystkich produktów uwalnianych na podstawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE. W szczególności osoby wykwalifikowane muszą być przekonane, że substancje czynne są wytwarzane zgodnie z unijnymi wymogami w zakresie dobrej praktyki wytwarzania (ang. Good Manufactirnig Practice, GMP). Deklarację należy dostarczyć przed uwolnieniem roztworów do dializy otrzewnowej na rynek UE na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

Do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 podmiot odpowiedzialny, w celu zapewnienia dostarczania bezpiecznego produktu, we wszystkich swoich ośrodkach wytwarzania powinien zastosować wnioski z doświadczeń nabytych w Castlebar. W szczególności:

5. Należy wprowadzić bardziej czułą metodę kinetyczno-turbidymetryczną z użyciem lizatu amebocytów skrzypłocza (test LAL) do badań na obecność endotoksyn. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

6. Należy przedstawić pełny opis procesu wytwarzania (3.2.P.3) dla wszystkich ośrodków wraz z jego oceną krytyczną. W ciągu trzech tygodni od wydania opinii przez Komisję należy przedstawić plan zarządzania zmianą, z uwzględnieniem czasu jego wdrożenia.

W dalszej kolejności konieczne może okazać się przedsięwzięcie dodatkowych środków we wszystkich przedmiotowych miejscach wytwarzania, jednak do czasu zakończenia trwającej procedury na mocy art. 31 nie można ich zdefiniować.