

Aneks IV

Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien spełniać następujące warunki.

CHMP uważa, że niezwykle ważne jest zachowanie koordynacji podczas oceny obecnych warunków wytwarzania w ośrodku w Stanach Zjednoczonych. 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 drugą¹ z serii powiązanych ze sobą opinii, które w dalszej kolejności mogą doprowadzić do konieczności przedsięwzięcia dodatkowych środków w ośrodku będącym przedmiotem aktualnej opinii. Dokonany przez CHMP skoordynowany przegląd warunków wytwarzania w ośrodku w Stanach Zjednoczonych, podobnie jak miało to miejsce w przypadku ośrodków będących przedmiotem pierwszej opinii, 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 Stanach Zjednoczonych

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:

- dekstrozy bezwodnej;
- chlorku sodu;
- sodu (S)-mleczanu.

2. Substancje pomocnicze – woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy 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 Manufacturing

¹ Pierwsza opinia dotycząca włączenia ośrodków w Kanadzie, Polsce i Turcji została przyjęta przez CHMP w kwietniu. Komisja Europejska wydała odnośną decyzję w dniu 12 maja 2011 r.

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 przedmiotowego ośrodka wraz z jego oceną krytyczną. W ciągu trzech tygodni od wydania decyzji 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.