

Priloga IV

Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izpolniti naslednje pogoje.

CHMP meni, da je vzdrževanje koordinacije pregleda stanja, trenutno ugotovljenega na proizvodnem obratu v ZDA, zelo pomembno. Usklajen evropski pristop do oskrbe je vzpostavljen od ugotovitve, da obstajajo težave glede obrata v Castlebaru, postopek po členu 31 pa bo potekal, dokler odprta vprašanja ne bodo rešena. Trenutno mnenje je drugo¹ v vrsti prepletajočih se mnenj, zaradi katerih bodo posledično morda potrebni dodatni ukrepi, ki jih bodo morali izvesti v obratu, za katerega je izdano to mnenje. Usklajen pregled pogojev, ki ga bo CHMP izvedel v proizvodnem obratu v ZDA, kot je to storil v proizvodnih obratih iz prvega mnenja, bo omogočil ustrezne usklajene prilagoditve s kar najmanjšim vplivom na oskrbo tržišča EU z raztopinami za PD. Zato je treba podatke v zvezi z naslednjimi pogoji predložiti v pregled CHMP.

Proizvodni obrat v ZDA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora upoštevati naslednje:

1. Vse zdravilne učinkovine morajo biti ustrezno podprte z glavno dokumentacijo ali ustreznimi podatki ter v skladu z zahtevami Evropske farmakopeje.

Dobavitelji v nadaljevanju navedenih zdravilnih učinkovin predhodno še niso dobavljali za zdravila v EU in za te dobavitelje mora biti predložena glavna dokumentacija za zdravilno učinkovino ali ustrezni podatkovni paketi. Načrt upravljanja sprememb, vključno s časovnimi okviri za izvajanje, je treba predložiti v roku enega tedna po odločitvi Komisije. Poleg tega pa je pred izdajanjem raztopin za PD na trg EU, kadar je primerno, te treba skladu z dovoljenjem za promet z zdravilom v EU testirati in dokazati njihovo usklajenost z Evropsko farmakopejo.

Še posebno:

- brezvodno dekstrozo;
- natrijev klorid;
- natrijev S-laktat.

2. Pomožne snovi, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev klorid se kontrolirajo v skladu s farmakopejo ZDA. Pred dajanjem raztopin za PD na trg EU v skladu z dovoljenji za promet z zdravilom EU jih je treba testirati in rezultate predložiti tako, da je jasno razvidna njihova skladnost z Evropsko farmakopejo.

3. Trenutni minimalni standardi za kritične parametre in omejitve postopka, na primer za končno sterilizacijo, morajo biti pregledani in izboljšani, v skladu z zmogljivostmi postopka in najboljše prakso. Končna sterilizacija mora bi izražena kot najkrajši čas izpostavljenosti najnižji temperaturi v skladu z Evropsko farmakopejo in usklajena v vseh proizvodnih obratih. Posledično je treba uskladiti tudi specifikacije mikrobne obremenitve v napolnjenih vsebnikih. Postopek sterilizacije se mora ponovno validirati z uporabo bioloških indikatorjev, kot je navedeno v Evropski farmakopeji. Načrt upravljanja sprememb, vključno s časovnimi okviri za izvajanje, je treba predložiti v roku enega tedna po odločitvi Komisije.

4. Izvajati je treba rutinsko mikrobno spremljanje vsega izhodiščnega materiala (vključno s pomožnimi snovmi) in strezni načrt upravljanja sprememb, vključno s časovnimi okviri za izvajanje, ki ga je treba predložiti v roku enega tedna po odločitvi Komisije.

5. Predložiti je treba tudi podatke o stabilnosti, vključno z dolgoročnimi in pospešenimi, za zdravila, proizvedena v skladu s specifikacijami EU. Ustrezni načrt za upravljanje sprememb je treba predložiti v roku treh tednov po odločitvi Komisije.

6. Standardna usposobljenost za proizvodnjo (QP) se mora uporabljati za vsa zdravila, ki se izdajajo v skladu s pogoji dovoljenj za promet z zdravili v EU; izpolnjeni morajo biti zlasti standardi usposobljenosti za proizvodnjo glede proizvajanja zdravilnih učinkovin v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse (GMP) v EU. Deklaracija mora biti predložena pred izdajanjem raztopine za PD na trg EU v skladu z dovoljenjem za promet z zdravilom EU.

Glede na zaključek postopka po členu 31 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vseh proizvodnih obratih upoštevati pridobljene izkušnje in ugotovitve z obrata v Castlebaru ter tako zagotoviti oskrbo z varnim zdravilom. Še posebno:

¹ Prvo mnenje glede vključitve proizvodnih obratov v Kanadi, na Poljskem in v Turčiji je CHMP sprejel aprila. Ustrezna odločba Evropske komisije je bila izdana 12. maja 2011.

7. Vpeljati je treba bolj občutljive kinetične turbidimetrične metode LAL (testi na osnovi lizata, pridobljenega iz krvi podkvastih rakov) za preverjanje endotoksinov. Načrt upravljanja sprememb, vključno s časovnimi okviri za izvajanje, je treba predložiti v roku treh tednov po odločitvi Komisije.

8. Predložiti je treba tudi celovit opis proizvodnje (3.2.P.3.) za proizvodni obrat skupaj s kritičnim pregledom. Načrt upravljanja sprememb, vključno s časovnimi okviri za izvajanje, je treba predložiti v roku treh tednov po odločitvi Komisije.

Naknadno se lahko za te proizvodne obrate zahtevajo tudi dodatni ukrepi, vendar teh ni mogoče določiti pred zaključkom postopka v skladu s členom 31.