

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας που παρουσιάστηκαν από τον ΕΜΑ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης που παράγονται στο Castlebar από τον όμιλο εταιρειών Baxter και τις συνδεδεμένες εταιρείες αυτού (βλ. Παράρτημα Ι)

Ο όμιλος Baxter υπέβαλε πληροφορίες σύμφωνα με τις οποίες το πρόβλημα παρασκευής και συγκεκριμένα, τα αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές αποτελέσματα όσον αφορά την παρουσία ενδοτοξινών σε διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης τα οποία παρασκευάζονται στο Castlebar, δεν επιλύθηκε και η γενεσιουργός αιτία δεν προσδιορίστηκε. Για τον λόγο αυτό, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Τα αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές προϊόντα που παρασκευάζονται στις γραμμές του Castlebar είναι τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης Dianeal, Extraneal και Nutrineal, καθώς και το Monosol και το χλωριούχο νάτριο 0,9% για αιμοδιύλιση.

Λόγω της καθοριστικής σημασίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων και της ανάγκης διάθεσης παρτίδων διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης -που δεν αποκλίνουν από τις προδιαγραφές- το συντομότερο δυνατόν στους ασθενείς σε ολόκληρη την ΕΕ, αναζητήθηκαν εναλλακτικές λύσεις. Δεδομένων των αυστηρών περιορισμών στον εφοδιασμό προϊόντων Dianeal, Extraneal και Nutrineal και του κινδύνου χρήσης εναλλακτικών διαλυμάτων ή θεραπειών περιτοναϊκής κάθαρσης, η CHMP έκρινε ότι πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στη χρήση συγκρίσιμων προϊόντων παραγόμενων από τον όμιλο Baxter σε εγκαταστάσεις παρασκευής εκτός του ΕΟΧ (Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου), καθώς τα προϊόντα αυτά αξιολογήθηκαν ως θεραπευτικά ισοδύναμα με τα προϊόντα που παράγονται στην ΕΕ και παρασχέθηκαν επαρκείς διασφαλίσεις σχετικά με την ποιότητά τους. Συνεπώς, τα εν λόγω διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης εισήχθησαν από τον Καναδά, τη Σιγκαπούρη, την Τουρκία και τις ΗΠΑ. Για την ικανοποίηση των αναγκών εφοδιασμού, η εισαγωγή διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης από τον Καναδά, την Τουρκία και τις ΗΠΑ αυξήθηκε. Η μονάδα παρασκευής στη Σιγκαπούρη χρησιμοποιήθηκε μόνο μια φορά και δεν αποτέλεσε έκτοτε εναλλακτική λύση. Το Monosol και το χλωριούχο νάτριο 0,9% για αιμοδιύλιση ανακλήθηκαν αμέσως από την αγορά λόγω της διαθεσιμότητας εναλλακτικών προϊόντων.

Λαμβανομένης υπόψη της πιθανότητας παρατεταμένης χρήσης μεγάλων ποσοτήτων εισαγόμενων διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης στην αγορά της ΕΕ και προκειμένου να διασφαλιστεί ο απρόσκοπτος εφοδιασμός της ΕΕ με φαρμακευτικά προϊόντα που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας, επισπεύστηκε, στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 31, η υποβολή των απαραίτητων φακέλων δεδομένων προς στήριξη της συμπερίληψης πρόσθετων εγκαταστάσεων παρασκευής στις άδειες κυκλοφορίας. Παρόλο που δεν ήταν διαθέσιμα όλα τα δεδομένα που απαιτούνται για την οριστικοποίηση της διαδικασίας του άρθρου 31, η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σταδιακά και κατέληξε σε επακόλουθες γνώμες που εξέδωσε η CHMP.

Εκδόθηκαν δύο αρχικές γνώμες. Η πρώτη αφορούσε τη συμπερίληψη -στις άδειες κυκλοφορίας των αντίστοιχων διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης- εγκαταστάσεων παρασκευής που βρίσκονται στον Καναδά, στην Πολωνία και στην Τουρκία ως πρόσθετες εγκαταστάσεις παρασκευής. Η γνώμη αυτή εκδόθηκε από την επιτροπή της CHMP τον Απρίλιο του 2011, ενώ η αντίστοιχη απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 12 Μαΐου 2011. Η δεύτερη γνώμη εκδόθηκε τον Μάιο του 2011 προκειμένου να εισηγηθεί τη συμπερίληψη των εγκαταστάσεων παρασκευής που βρίσκονται στις ΗΠΑ ως πρόσθετες εγκαταστάσεις παρασκευής. Η αντίστοιχη απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 13 Ιουλίου 2011.

Η CHMP πρόκειται πλέον να εκδώσει την τρίτη και οριστική γνώμη για τη διαδικασία επανεξέτασης βάσει του άρθρου 31, επικεντρώνοντας την προσοχή της στα ζητήματα που αφορούν την εγκατάσταση στο Castelbar.

Πέρα από τα αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές αποτελέσματα όσον αφορά την παρουσία ενδοτοξινών σε παρτίδες που παρασκευάζονται στις εγκαταστάσεις στο Castlebar, διενεργήθηκε έρευνα σχετικά με τη γενεσιουργό αιτία. Παρά το γεγονός ότι κατά την αποξήλωση της γραμμής δεν ανευρέθηκαν πρωτεΐνες/βιομεμβράνες, προσδιορίστηκαν μικροοργανισμοί θετικοί κατά Gram και αρνητικοί κατά Gram. Γενικά, ενδέχεται τα ευρήματα να επηρεάζονται από συνδυασμό παραγόντων, όπως ο ανεπαρκής σχεδιασμός εξοπλισμού, η μηχανική αστοχία του εξοπλισμού (σε ορισμένες δεξαμενές οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στις γραμμές που εμφανίζουν αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές αποτελέσματα εμφανίστηκαν ρωγμές), η μη τακτική χρήση μεθόδων μικροβιακής παρακολούθησης, ενίοτε όχι τόσο σύγχρονων, οι μη επικαιροποιημένες μέθοδοι παρακολούθησης ενδοτοξινών και η ανεπαρκής μέθοδος καθαρισμού και απολύμανσης.

Για λόγους πρόληψης εμφάνισης μελλοντικών προβλημάτων μόλυνσης βιομεμβρανών/μικροβιακής μόλυνσης προτάθηκαν βελτιώσεις της γραμμής που εμφανίζει αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές

αποτελέσματα. Τοποθετήθηκε νέος επανασχεδιασμένος εξοπλισμός με σκοπό την ελαχιστοποίηση των σημείων όπου θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί άντληση νερού/διαλυμάτων. Για τη μείωση της μεταβλητότητας, τη βελτίωση του χρόνου ολοκλήρωσης και τη βελτίωση της ποιότητας των πληροφοριών πρέπει να εφαρμοσθούν στις εγκαταστάσεις σύγχρονες και ταχείες μικροβιακές μέθοδοι για τις πρώτες ύλες, τα έκδοχα και τα τελικά προϊόντα. Πρέπει να εφαρμοστεί μια πιο ευαίσθητη μέθοδος δοκιμής ενδοτοξινών με πιο αυστηρό όριο ανίχνευσης τόσο για το τελικό προϊόν όσο και για τα έκδοχα. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την έγκαιρη ανίχνευση χαμηλών επιπέδων ενδοτοξινών και την ανάλυση τάσεων, κάτι που θα επιτρέψει την έγκαιρη προειδοποίηση σχετικά με την ασφάλεια. Επίσης, εξετάστηκαν οι διαδικασίες καθαρισμού/απολύμανσης, η δε τοποθέτηση και ο ποιοτικός χαρακτηρισμός όλων αυτών των βελτιώσεων πρέπει να επανεξετάζονται από τις επιβλέπουσες αρχές μέσω επιθεωρήσεων πριν από την κυκλοφορία στην αγορά οιασδήποτε διαλυμάτων που παρήχθησαν στις εν λόγω γραμμές. Μόλις ολοκληρωθεί η εν λόγω διαδικασία, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να υποβάλει τις τροποποιήσεις στις αρμόδιες εθνικές αρχές για την επικαιροποίηση των αδειών κυκλοφορίας των αποκλινόντων από τις προδιαγραφές διαλυμάτων περιτοναικής κάθαρσης. Για τον ποιοτικό χαρακτηρισμό χρειάζεται παρακολούθηση διάρκειας 12 μηνών. Πρόκειται για μια περίοδο εντατικής παρακολούθησης προκειμένου να τεκμηριωθεί ότι οι εγκαταστάσεις λειτουργούν βάσει αποδεκτών προτύπων. Όλες οι αλλαγές στις διεργασίες, στις συχνότητες ή στα όρια που προκύπτουν από την αξιολόγηση πρέπει να υποβάλλονται στις αρμόδιες εθνικές αρχές μέσω κατάλληλων ρυθμιστικών διαδικασιών.

Με βάση τα προτεινόμενα μέτρα, η CHMP έλαβε καθησυχαστικές απαντήσεις ως προς το ότι οι διορθωτικές δράσεις υλοποιούνται και θα αποτελέσουν αντικείμενο περαιτέρω παρακολούθησης. Η CHMP ζήτησε οι επιθεωρήσεις των εγκαταστάσεων στο Castlebar να διενεργηθούν μέχρι το τέλος Δεκεμβρίου 2011 και τα αποτελέσματά τους να υποβληθούν στις αρμόδιες εθνικές αρχές.

Λαμβανομένων υπόψη των συνολικών επιπτώσεων των ευρημάτων στο Castlebar και των προτεινόμενων βελτιώσεων στις εν λόγω εγκαταστάσεις παρασκευής, κρίνεται σκόπιμο να αναληφθούν συνολικές διορθωτικές και προληπτικές δράσεις για τον έλεγχο άλλων εγκαταστάσεων παρασκευής διαλυμάτων περιτοναικής κάθαρσης, περιλαμβανομένων των ήδη εγκεκριμένων στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας κατά την έκδοση της πρώτης και της δεύτερης γνώμης. Ο ΚΑΚ πρότεινε αλλαγή στο σχέδιο διαχείρισης που αφορά την ανάπτυξη διορθωτικών και προληπτικών δράσεων, με την οποία συμφώνησε η CHMP. Τα αποτελέσματα των συνολικών διορθωτικών και προληπτικών δράσεων θα υποβληθούν στις αρμόδιες εθνικές αρχές και οιαδήποτε αλλαγές κρίνονται απαραίτητες πρέπει να διευθετούνται μέσω κατάλληλων πρωτοκόλλων διαχείρισης αλλαγών και μέσω των επακόλουθων ρυθμιστικών διαδικασιών σε εθνικό επίπεδο, κατά περίπτωση.

Πέρα από το πρόγραμμα βελτίωσης της ποιότητας, αναπτύχθηκαν διαδικασίες για τη διασφάλιση του μελλοντικού εφοδιασμού. Συμφωνήθηκε ένα σχέδιο διατήρησης των υφιστάμενων εγκαταστάσεων παρασκευής, καταχώρισης των πρόσθετων εγκαταστάσεων που δραστηριοποιούνται στην Ιταλία και στο Ηνωμένο Βασίλειο, επέκτασης διαφόρων εγκαταστάσεων για την αύξηση της παραγωγικής τους ικανότητας και πρόβλεψης επαρκών εναλλακτικών παρόχων/αποθεμάτων πρώτων υλών. Για την αύξηση της ποικιλίας των προς εφοδιασμό προϊόντων σύμφωνα με τα συμφωνηθέντα χρονοδιαγράμματα ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τις τροποποιήσεις στις αρμόδιες εθνικές αρχές.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας του άρθρου 31 εφαρμόστηκαν αρκετά μέτρα για την παρακολούθηση του κινδύνου εμφάνισης άσηπτης περιτονίτιδας, του βασικού διαπιστωθέντος κινδύνου μετά τη χρήση αποκλινόντων από τις προδιαγραφές διαλυμάτων περιτοναικής κάθαρσης που παρασκευάστηκαν στο Castlebar. Καταρτίσθηκαν εβδομαδιαίες εκθέσεις για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και για τα δεδομένα σήματος για τις παρτίδες, ενώ, στην περίπτωση εμφάνισης σήματος για συγκεκριμένες παρτίδες, έγινε ανάκληση αυτών. Η αυξημένη αυτή φαρμακοεπαγρύπνηση ίσχυσε για προϊόντα από εναλλακτικές εγκαταστάσεις εφοδιασμού της Ευρώπης. Επισημάνθηκε ότι ο κίνδυνος άσηπτης περιτονίτιδας αυξάνεται εάν ο ασθενής χρησιμοποιεί έναν ή περισσότερους σάκους από παρτίδα/παρτίδες που εμφάνισαν αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές αποτελέσματα και περιέχουν αυξημένα επίπεδα ενδοτοξινών. Μετά την αντικατάσταση του προϊόντος που παρασκευάζεται στο Castlebar, κάτι που ολοκληρώθηκε ουσιαστικά τον Απρίλιο του 2011, παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αναφορών περιστατικών άσηπτης περιτονίτιδας. Ακολούθως της συνεχούς εξέτασης μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2011, η CHMP θεωρεί πλέον ότι οι εβδομαδιαίες εκθέσεις μπορούν να σταματήσουν, ο δε ΚΑΚ πρέπει να ενημερώνει άμεσα τις αρμόδιες εθνικές αρχές για οιαδήποτε δεδομένα υποδηλώνουν σήμα ασφάλειας για τα διαλύματα περιτοναικής κάθαρσης που διατίθεται στην αγορά.

Οι πληροφορίες του προϊόντος για τα διαλύματα περιτοναικής κάθαρσης περιλαμβάνουν τον κίνδυνο περιτονίτιδας. Ως πρόσθετο μέτρο, υποβλήθηκε ένα ενοποιημένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (RMP) ειδικά για την εκ νέου κυκλοφορία των διαλυμάτων περιτοναικής κάθαρσης που παρασκευάζονται στις εγκαταστάσεις του Castlebar και που αντιμετωπίζουν προβλήματα ενδοτοξινών. Οι εβδομαδιαίες εκθέσεις θα συνεχίσουν να συντάσσονται επί οκτώ εβδομάδες ενώ, στη συνέχεια, από τη στιγμή που τα διαλύματα

θα παρασκευάζονται στις εγκαταστάσεις του Castlebar με τις νέες γραμμές παραγωγής, θα υποβάλλονται μηνιαίες εκθέσεις επί τέσσερις μήνες. Στις βελτιωμένες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης περιλαμβάνονται ο κλινικός έλεγχος συλλογής δεδομένων για τον αριθμό συμβαμάτων περιτονίτιδας στην ΕΕ και η μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των επεισοδίων περιτονίτιδας (περιλαμβανομένων των επεισοδίων με μοιραία έκβαση) και της επίδρασης στα μακροχρόνια κλινικά αποτελέσματα. Οι πρόσθετες δραστηριότητες για την ελαχιστοποίηση κινδύνου επικεντρώνονται στην αναφορά του αριθμού των παρτίδων, στην άμεση επικοινωνία με επαγγελματίες του τομέα της υγείας και σε ένα ερωτηματολόγιο περί ανεπιθύμητων ενεργειών, επιπροσθέτως των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου σχετικά με την ποιότητα. Η CHMP συμφωνεί με τις προτεινόμενες μελέτες. Ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα σχετικά δεδομένα στις αρμόδιες εθνικές αρχές για έλεγχο, σύμφωνα με τα συμπεφωνημένα ορόσημα σχετικά με την αξιολόγηση και την υποβολή αναφορών που περιγράφονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Για λόγους πληρότητας, η CHMP έκρινε ότι πρέπει να διενεργηθεί επιθεώρηση φαρμακοεπαγρύπνησης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην έγκαιρη κοινοποίηση των σημάτων σχετικά με την ασφάλεια προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τις αρμόδιες αρχές, στην ακρίβεια και συνεκτικότητα των συστημάτων συλλογής πληροφοριών που αφορούν την ασφάλεια, καθώς και στην προώθησή τους στα ρυθμιστικά δίκτυα.

Βάσει των ανωτέρω, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης που παρασκευάζονται από τον όμιλο Baxter στο Castlebar και αποτελούν αντικείμενο εξέτασης στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας, είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και, ως εκ τούτου, εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Λόγοι τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης που παράγονται στο Castlebar από τον όμιλο εταιρειών Baxter και τις συνδεδεμένες εταιρείες αυτού (βλ. Παράρτημα Ι).
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα στοιχεία που υπέβαλε ο ΚΑΚ, τόσο γραπτώς όσο και κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων, περιλαμβανομένης της έκθεσης περί διερεύνησης της γενεσιουργού αιτίας, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο ΚΑΚ έχει διενεργήσει ολοκληρωμένη διερεύνηση της γενεσιουργού αιτίας που επέφερε αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές αποτελέσματα ως προς την παρουσία ενδοτοξινών σε διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης τα οποία παρασκευάζονται στο Castlebar. Από τη διερεύνηση προκύπτει ότι στα ευρήματα συμβάλλουν διάφοροι παράγοντες.
- Η επιτροπή έκρινε ότι έχουν εφαρμοσθεί κρίσιμες βελτιώσεις, μεταξύ των οποίων ο επανασχεδιασμός των γραμμών παρασκευής που παρουσιάζουν αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές προϊόντα, η εισαγωγή σύγχρονων ταχέων επιτόπιων μεθόδων μικροβιακής δοκιμής για πρώτες ύλες, έκδοχα και τελικά προϊόντα, καθώς και μια πιο ευαίσθητη μέθοδος δοκιμής ενδοτοξινών, με στενότερα όρια ανίχνευσης τόσο για το τελικό προϊόν όσο και για τα έκδοχα. Εξετάστηκαν επίσης οι διαδικασίες καθαρισμού/απολύμανσης, ενώ η τοποθέτηση και ο ποιοτικός χαρακτηρισμός όλων αυτών των βελτιώσεων πρέπει να επανεξετάζονται από τις επιβλέπουσες αρχές μέσω επιθεωρήσεων στις εγκαταστάσεις παρασκευής στο Castlebar. Τα αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης που παρασκευάζονται στις γραμμές αυτές δεν τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά, εν αναμονή των αποτελεσμάτων της ως άνω επιθεώρησης. Ο ΚΑΚ πρέπει επίσης να υποβάλει τις κατάλληλες τροποποιήσεις στις αρμόδιες εθνικές αρχές για την επικαιροποίηση των αδειών κυκλοφορίας για τα αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης, βάσει των συμπεφωνημένων σχεδίων διαχείρισης αλλαγών.
- Η επιτροπή έκρινε ως αρμόζουσα την τεκμηρίωση της περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 12 μηνών, μετά από τον ποιοτικό χαρακτηρισμό των εγκαταστάσεων του Castlebar από το IMB. Η εν λόγω περίοδος έντονης παρακολούθησης θα παράσχει πρόσθετες διασφαλίσεις ως προς το ότι οι εγκαταστάσεις λειτουργούν βάσει αποδεκτών προτύπων. Σε περίπτωση που προκύψουν αλλαγές στις διεργασίες, στις συχνότητες ή στα όρια κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου παρακολούθησης, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει στις αρμόδιες εθνικές αρχές τις κατάλληλες τροποποιήσεις για την επικαιροποίηση των αδειών κυκλοφορίας των αποκλινόντων από τις προδιαγραφές διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης, κατά περίπτωση.

- Η επιτροπή συμφώνησε με το σχέδιο διαχείρισης αλλαγών για την ανάπτυξη συνολικών διορθωτικών και προληπτικών δράσεων στο Castlebar. Ο ΚΑΚ πρέπει να το χρησιμοποιήσει για την πρόληψη επιμόλυνσης με ενδοτοξίνες άλλων εγκαταστάσεων που παρασκευάζουν διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης για χρήση στην Ευρώπη και να αξιοποιήσει όλη την εμπειρία που αποκομίστηκε. Τα κράτη μέλη πρέπει να διασφαλίσουν ότι τα μέτρα υλοποιούνται σύμφωνα με τις συνολικές διορθωτικές και προληπτικές δράσεις κατά τη διάρκεια των επιθεωρήσεων σε εγκαταστάσεις που βρίσκονται στην επικράτειά τους. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για τη διασφάλιση της συνεκτικότητας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι το μελλοντικό πρόγραμμα εφοδιασμού που υποβλήθηκε από τον ΚΑΚ είναι κατάλληλο. Το σχέδιο του ΚΑΚ για τη διατήρηση των υφιστάμενων εγκαταστάσεων παρασκευής, την καταχώριση πρόσθετων εγκαταστάσεων και την επέκταση της παραγωγικής ικανότητας άλλων εγκαταστάσεων κρίνεται επίσης κατάλληλο. Συμφωνήθηκε το σχέδιο πρόβλεψης επαρκούς αριθμού παρόχων/εναλλακτικών παρόχων/αποθεμάτων πρώτων υλών. Ο ΚΑΚ πρέπει να επικαιροποιήσει τις υφιστάμενες άδειες κυκλοφορίας και να υποβάλει τροποποιήσεις στις αρμόδιες εθνικές αρχές σύμφωνα με το συμπεφωνημένο σχέδιο διαχείρισης αλλαγών.
- Η επιτροπή απαιτεί από τον ΚΑΚ να διενεργήσει τις συμφωνηθείσες επιδημιολογικές μελέτες, τη μελέτη κλινικού ελέγχου και τη μελέτη παρατήρησης, καθώς και άλλα μέτρα που αναφέρονται λεπτομερώς στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.
- Τέλος, η επιτροπή έκρινε ότι για λόγους πληρότητας πρέπει να διενεργηθεί επιθεώρηση φαρμακοεπαγρύπνησης και να διασφαλιστεί η έγκαιρη κοινοποίηση των σημάτων ασφάλειας σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας και στις αρμόδιες αρχές, η ακριβής και συνεπής εφαρμογή των συστημάτων συλλογής πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και η προώθησή τους στα ρυθμιστικά δίκτυα.

Βάσει των προαναφερθέντων, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης που παράγονται στο Castlebar από τον όμιλο εταιρειών Baxter και τις συνδεδεμένες εταιρείες αυτού (βλ. Παράρτημα I) είναι θετική και, ως εκ τούτου, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, σύμφωνα με τους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα III.