

Lisa II

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügilubadele kolme tootmiskoha lisamise ning ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete toodetavate dialüüsilahuste Dianeal, Extraneal ja Nutrineal (vt I lisa) kehtivatele müügilubadele uute tootmiskohtade lisamist käsitleva teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Euroopa Komisjon algatas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse pärast teadete saamist, et Castlebaris Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete toodetavates dialüüsilahustes ei vasta endotoksiinide sisaldus spetsifikatsioonidele.

See menetlus puudutab arvesse võttes oli vaja teha PD-lahuste spetsifikatsioonidele vastavad partiid kõikjal Euroopa Liidus patsientidele kättesaadavaks võimalikult kiiresti ning seetõttu otsiti alternatiivseid lahendusi. Arvestades Dianeali, Extraneali ja Nutrineali rangeid tarnepiiranguid ning patsientide alternatiivsetele PD-lahustele või ravile üleviimise riski, leidis inimravimite komitee, et eelisjärjekorras tuleb kasutada väljaspool Euroopa Majanduspiirkonda asuvates Baxteri tootmiskohtades toodetavaid võrreldavaid ravimeid. Selle tõttu imporditi neid dialüüsilahuseid Kanadast, Singapuri, Türgist ja USAst. Nõudluse rahuldamiseks suurendati PD-lahuste erakorralist importi Kanadast, Türgist ja USAst. Singapuri tootmisettevõtet kasutati vaid korra ja seda ei käsitata enam alternatiivse lahendusena.

Arvestades müügiloata (imporditud) PD-lahuste pikaajalise suurtes kogustes kasutamise tõenäolisust Euroopa Liidu turul ja et tagada müügiloaga ravimite Euroopa Liitu tarnimise jätkumine, kiirendati vajalike tootmiskohtade lisamist toetavate andmete menetlemist artikli 31 kohase esildismenetluse raames.

Esitati kättesaadavad andmed, mis toetavad praegu importimiseks kasutatavate tootmiskohtade (Kanada, Türgi ja USA) lisamist PD-lahuste kehtivatele müügilubadele. Samuti kiirendati andmete menetlemist, mida on vaja veel ühe uue Euroopas (Poolas) asuva ja peagi täies mahus tööle hakkava tootmiskoha lisamiseks. Et praegu ei ole kindel Castlebari probleemide algpõhjus ja sealsete tarnete taastumine tulevikus, oli müügilubadele tootmiskohtade lisamise eesmärk leevendada tulevikus PD-lahuste tarneprobleeme Euroopas ja tagada piisava koguse PD-lahuste kättesaadavus.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik kõnealuse nelja tootmiskoha kättesaadavad andmed. Artikli 31 kohase uurimismenetluse selles etapis on olemas piisavalt andmeid, et soovitada müügilubade muutmist Kanada, Poola ja Türgi tootmiskohtade lisamise teel, sest nendes kohtades ei avastatud olulisi kvaliteediprobleeme. USA tootmiskoha teave on selle lisamise otsustamiseks praegu ebapiisav, kuni selguvad seal hiljuti toimunud kontrolli tulemused. Peale selle ei saa praeguses etapis esitada lõplikku arvamust Castlebari tootmiskoha kohta, sest müügilubade hoidja peab enne lahendamata senised probleemid.

Castlebaris avastatud probleemide analüüs ja sellest tootmiskohast tarnete katkestamine tekitasid vajaduse uute tootmiskohtade heakskiitmise järele, et tagada PD-lahuste tarnimine Euroopas. Et kõik artikli 31 kohase menetluse valmimiseks vajalikud andmed ei ole veel kättesaadavad, kasutatakse hindamisel etapiviisilist lähenemist, mille käigus inimravimite komitee võtab vastu mitu järjestikust arvamust.

Ilma et see piiraks artikli 31 kohast toimuvat menetlust, leiab inimravimite komitee, et on olemas piisavalt teavet käesoleva artikli 31 kohase menetluse raames esimese arvamuse esitamiseks, milles soovitatakse lisada PD-lahuste olemasolevatele müügilubadele Kanada, Poola ja Türgi tootmiskohad, võttes arvesse IV lisas sätestatud tingimusi. Üldiselt tuleb arvestada järgmist:

– kõikide raviainete kohta peavad olema olemas toimeainete põhitoimikud või asjakohased andmed ning raviained peavad vastama Euroopa farmakopöa nõuetele;

– kõiki lähtematerjale (sh abiaineid) tuleb piisaval määral ja regulaarselt kontrollida mikroobse saastumise ja endotoksiinide sisalduse suhtes, välja arvatud juhul, kui viimane ei ole põhjendatud;

– lahuste tootmisel kasutatav vesi ja muud abiained peavad täielikult vastama kohaldatavatele Euroopa farmakopöa monograafia nõuetele;

– kriitilisi töötlemisparameetreid ja piirväärtusi, näiteks lõppastme steriliseerimise praegused miinimumnormid tuleb üle vaadata ning neid vastavalt töötlemisvõimalustele ja parimale tavale täiustada. Lõppastme steriliseerimisel tuleb vastavalt Euroopa farmakopöale kehtestada minimaalne

töötlemisaeg minimaalsel temperatuuril ning ühtlustada see kõikides asjaomastes tootmiskohtades. Sellest tulenevalt tuleb ühtlustada ka täidetud anumate biokoormuse spetsifikatsioonid. Steriliseerimisprotsess tuleb kooskõlas Euroopa farmakopöaga uuesti valideerida, kasutades bioloogilisi näitajaid.

Kõik Euroopa Liidu müügilubade tingimuste kohaselt müügile lastavad ravimid peavad läbima pädeva isiku standardse kontrolli; eelkõige peavad pädevad isikud veenduma, et toimeaineid toodetakse kooskõlas Euroopa Liidu hea tootmistava nõuetega.

Eeldatakse, et müügilubade hoidja kohaldab enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kõikides oma tootmiskohtades Castlebaris toimunu põhjal õpitu järeldusi, et tagada tarnitavate ravimite ohutus. Seetõttu tuleb võtta endotoksiinide kontrollimiseks kasutusele tundlikum, kineetiline turbidimeetriline *Limulus*'e amöbotsüütide lüsaadi (LAL) meetod ning vaadata kriitiliselt üle ja esitada uuesti kõikides tootmiskohtades kasutatavate tootmisprotsesside täielik kirjeldus. Nendes tootmiskohtades võidakse hiljem nõuda lisameetmete võtmist, kuid neid ei ole võimalik enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kindlaks määrata.

Inimravimite komitee hinnangul on äärmiselt oluline, et säilitatakse koordineeritus Kanadas, Poolas ja Türgis asuvates tootmiskohtades praegu kindlaks määratud tingimuste ülevaatamisel. Alates probleemi avastamisest Castlebaris on tarnete puhul kasutatud Euroopa ühtlustatud lähenemist ning artikli 31 kohane menetlus jätkub, kuni senised probleemid on lahendatud. Käesolev arvamus on esimene seotud järjestikest arvamustest, mille tulemusena võidakse hiljem nõuda käesolevas arvamuses käsitletavate tootmiskohtade suhtes lisameetmete võtmist. Tingimuste koordineeritud ülevaatamine inimravimite komitees võimaldab teha asjakohaseid ühtlustatud muudatusi, millel on minimaalne mõju PD-lahuste tarnetele Euroopa Liidu turul.

Müügilubadele kolme tootmiskoha lisamise ning ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Võttes arvesse, et:

- inimravimite komitee vaatas läbi muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise Castlebaris Baxteri kontserni ettevõtetes ja nendega seotud ettevõtetes toodetavate dialüüsilahuste kohta;
- Castlebaris avastatud probleemide analüüsimine jätkub ning peritoneaaldialüüsi lahuste tarnimine sellest müügilubade hoidja peamisest tootmiskohast Euroopas on katkestatud;
- peritoneaaldialüüsi lahuste saastumata partiid oli vaja kõikjal Euroopa Liidus teha patsientidele võimalikult kiiresti kättesaadavaks ning seetõttu peeti esmatähtsaks võtta kasutusele väljaspool Euroopa Majanduspiirkonda paiknevates Baxteri tootmiskohtades toodetavad alternatiivsed PD-lahused;
- inimravimite komitee on seisukohal, et on olemas piisavad kvaliteetsed andmed, mille alusel soovitada Kanadas, Poolas ja Türgis paiknevate tootmiskohtade lisamist praegustele peritoneaaldialüüsi lahuste müügilubadele,

soovitab inimravimite komitee muuta Baxteri kontserni ettevõtetes ja nendega seotud ettevõtetes toodetavate dialüüsilahuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi seoses kolme tootmiskoha (Kanada, Türgi ja Poola) lisamisega; asjaomased ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede jaotiste muudatused on esitatud III lisas. Müügilubadega seotud tingimused on esitatud arvamuse IV lisas.