

Lisa IV
Müügiloa tingimused

Müügilubade hoidja peab täitma järgmisi tingimusi (esitatud allpool tootmiskoha kaupa).

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 osas 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. Seetõttu tuleb inimravimite komiteele esitada järgmiste tingimustega seotud andmed ja need komitees läbi vaadata.

Kanada tootmiskoht

Müügilubade hoidja peab võtma järgmised meetmed.

1. Kõikide raviainete kohta peavad olema olema toimeainete põhitoimikud või asjakohased andmed ning raviained peavad vastama Euroopa farmakopöa nõuetele.

Allpool loetletud toimeainete tarnijaid ei ole Euroopa Liidu ravimite puhul varem kasutatud ning nende tarnijate kohta tuleb esitada toimeainete põhitoimikud või samaväärsed andmed. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada ühe nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist. Peale selle tuleb enne PD-lahuste Euroopa Liidu müügiloo alusel Euroopa Liidu turule lubamist neid toimeaineid võimaluse korral kontrollida, et kinnitada nende vastavust Euroopa farmakopöale.

Eelkõige peetakse silmas järgimisi toimeaineid:

- glükoosmonohüdraat
- naatriumkloriid
- naatrium-(S)-laktaat

2. Abiaineid naatriumhüdroksiidi ja vett, mida kasutatakse lahuste valmistamisel, kontrollitakse kooskõlas Ameerika Ühendriikide farmakopöaga. Enne PD-lahuste Euroopa Liidu müügiloo alusel Euroopa Liidu turule lubamist tuleb esitada nende abiainetate kontrollimise tulemused, et kinnitada nende vastavust Euroopa farmakopöale.

3. 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. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada ühe nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

4. Kõiki lähtematerjale (sh abiaineid) tuleb regulaarselt kontrollida mikroobse saastumise suhtes ja vastav muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada ühe nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

5. Tuleb esitada stabiilsusandmed, sealhulgas pikaajalise stabiilsuse kohta ning Euroopa Liidu spetsifikatsioonide kohaselt toodetud ravimite puhul kiirendatud korras. Vastav muudatuste juhtimiskava tuleb esitada kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

6. Kõik Euroopa Liidu müügilubade tingimuste kohaselt turule lubatavad ravimid peavad läbima pädeva isiku standardse kontrolli; eelkõige peavad pädevad isikud veenduma, et toimeaineid toodetakse kooskõlas Euroopa Liidu hea tootmistava nõuetega. Sellekohane deklaratsioon tuleb esitada enne PD-lahuste Euroopa Liidu müügiloo alusel Euroopa Liidu turule lubamist.

Müügilubade hoidja peab enne artikli 31 kohase toimiva menetluse lõppemist kohaldama kõikides oma tootmiskohtades Castlebaris toimunu põhjal õpitu järeldusi, et tagada tarnitavate ravimite ohutus. Eelkõige tuleb:

7. võtta endotoksiinide kontrollimiseks kasutusele tundlikum, kineetiline turbidimeetriline *Limulus*'e amöbotsüütide lüsaadi (LAL) meetod. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist;

8. esitada kõikides tootmiskohtades kasutatavate tootmisprotsesside täielik kirjeldus (3.2.P.3) ja nende kriitiline analüüs. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

Kõikides tootmiskohtades võidakse hiljem nõuda lisameetmete võtmist, kuid neid ei ole võimalik enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kindlaks määrata.

Poola tootmiskoht

Müügilubade hoidja peab võtma järgmised meetmed.

1. Kõiki lähtematerjale (sh abiaineid) tuleb regulaarselt kontrollida mikroobse saastumise suhtes ja vastav muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada ühe nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

2. Tuleb kehtestada Lublinis toodetavate partiide maksimumsuurus ning esitada sellise suurusega partiide valideerimisandmed kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

3. Enne PD-lahuste Euroopa Liidu müügiloo alusel Euroopa Liidu turule lubamist tuleb esitada abiainetete naatriumhüdroksiidi ja soolhappe spetsifikatsioonid koos analüüsitulemustega.

Müügilubade hoidja peab enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kohaldama kõikides oma tootmiskohtades Castlebaris toimunu põhjal õpitu järeldusi, et tagada tarnitavate ravimite ohutus. Eelkõige tuleb:

4. võtta endotoksiinide kontrollimiseks kasutusele tundlikum, kineetiline turbidimeetriline *Limulus*'e amöbotsüütide lüsaadi (LAL) meetod. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist;

5. esitada kõikides tootmiskohtades kasutatavate tootmisprotsesside täielik kirjeldus (3.2.P.3) ja nende kriitiline analüüs. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

Kõikides tootmiskohtades võidakse hiljem nõuda lisameetmete võtmist, kuid neid ei ole võimalik enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kindlaks määrata.

Türgi tootmiskoht

Müügilubade hoidja peab võtma järgmised meetmed.

1. Enne PD-lahuste Euroopa Liidu müügiloo alusel Euroopa Liidu turule lubamist tuleb muuta rangemaks veevaba glükoosi puhul raviaine endotoksiinisisalduse piirkatse nõudeid. Tuleb esitada ka analüüsitulemuste uuendatud tunnistused.

2. Kõiki lähtematerjale (sh abiaineid) tuleb regulaarselt kontrollida mikroobse saastumise suhtes ja vastav muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada ühe nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

3. 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. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada ühe nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

4. Kõik Euroopa Liidu müügilubade tingimuste kohaselt turule lubatavad ravimid peavad läbima pädeva isiku standardse kontrolli; eelkõige peavad pädevad isikud veenduma, et toimeaineid toodetakse kooskõlas Euroopa Liidu hea tootmistava nõuetega. Sellekohane deklaratsioon tuleb esitada enne PD-lahuste Euroopa Liidu müügiloo alusel Euroopa Liidu turule lubamist.

Müügilubade hoidja peab enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kohaldama kõikides oma tootmiskohtades Castlebaris toimunu põhjal õpitu järeldusi, et tagada tarnitavate ravimite ohutus. Eelkõige tuleb:

5. võtta endotoksiinide kontrollimiseks kasutusele tundlikum, kineetiline turbidimeetriline *Limulus*'e amöbotsüütide lüsaadi (LAL) meetod. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist;

6. esitada kõikides tootmiskohtades kasutatavate tootmisprotsesside täielik kirjeldus (3.2.P.3) ja nende kriitiline analüüs. Muudatuste juhtimiskava, sealhulgas selle rakendamise ajakava tuleb esitada kolme nädala jooksul pärast komisjoni otsuse vastuvõtmist.

Kõikides tootmiskohtades võidakse hiljem nõuda lisameetmete võtmist, kuid neid ei ole võimalik enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kindlaks määrata.