

IV lisa
Müügiloa tingimused

Müügilubade hoidja peab täitma järgmisi tingimusi.

Inimravimite komitee hinnangul on äärmiselt oluline, et säilitatakse koordineeritus USAs asuvas tootmiskohas 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 teine¹ seotud järjestikest arvamustest, mille tulemusena võidakse hiljem nõuda käesolevas arvamuses käsitletava tootmiskoha suhtes lisameetmete võtmist. USAs asuva tootmiskoha tingimuste koordineeritud ülevaatamine inimravimite komitees sarnaselt esimeses arvamuses käsitletud tootmiskohtadega 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.

USA tootmiskoht

Müügilubade hoidja peab võtma järgmised meetmed.

1. Kõikide raviainete kohta peavad olema olemas 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:

- veevaba glükoos;
- naatriumkloriid;
- naatrium-(S)-laktaat.

2. Abiaineid naatriumhüdroksiidi, vesinikkloriidhapet 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 abiaineite 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 toimuva menetluse lõppemist kohaldama kõikides oma tootmiskohtades Castlebaris toimunu põhjal õpitu järeldusi, et tagada tarnitavate ravimite ohutus. Eelkõige tuleb:

¹ Esimese arvamuse Kanadas, Poolas ja Türgis asuvate tootmiskohtade lisamise kohta esitas inimravimite komitee aprillis. Vastav Euroopa Komisjoni otsus võeti vastu 12. mail 2011.

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 tootmiskohas 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.