

IV Priedas
Rinkodaros teisės sąlygos

Rinkodaros teisės turėtojas turi įvykdyti toliau nurodytas sąlygas (nurodytas kiekvienai gamybos vietai atskirai).

CHMP mano, jog koordinuoti Kanadoje, Lenkijoje ir Turkijoje esančioms gamybos vietoms nustatyti sąlygų peržiūrą labai svarbu. Suderinto Europos požiūrio į tiekimą buvo laikomasi nuo pat susirūpinimą keliančių faktų nustatymo Kastlebaro gamybos vietoje ir 31 straipsnio procedūra bus tęsiama, kol bus išspręsti likę klausimai. Ši nuomonė yra pirmoji iš susijusių nuomonių, kurios gali lemti papildomų priemonių taikymą šioje nuomonėje nagrinėjamos gamybos vietoms. CHMP koordinuojama sąlygų peržiūra leis nustatyti atitinkamus suderintus pakeitimus, turinčius mažiausią poveikį peritoninės dializės tirpalų tiekimui ES rinkai. Todėl su toliau nustatytomis sąlygomis susiję duomenys turi būti pateikti ir išnagrinėti CHMP.

Gamybos vieta Kanadoje

Rinkodaros teisės turėtojas privalo įvykdyti šiuos reikalavimus:

1. Visos vaistinės medžiagos turi būti pagrįstos veikliosios medžiagos pagrindinės informacijos dokumentais (*active substance master files, ASMF*) arba atitinkamais duomenimis ir atitikti Europos farmakopėjos (Ph. Eur.) reikalavimus.

Toliau nurodytų veikliųjų medžiagų tiekėjai anksčiau netiekė preparatų į ES, todėl būtina pateikti šių tiekėjų veikliosios medžiagos pagrindinės informacijos dokumentus (ASMF) arba lygiavertčius duomenų paketus. Per vieną savaitę nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas. Be to, turi būti įrodyta jų atitiktis taikomiems Europos farmakopėjos (Ph. Eur.) reikalavimams prieš pateikiant peritoninės dializės tirpalus ES rinkai pagal ES rinkodaros teisę. Tai taikoma šioms vaistinėms medžiagoms:

- dekstrozės monohidratas
- natrio chloridas
- natrio S-laktatas

2. Injekcinis vanduo ir natrio hidroksidas, kurie naudojami kaip pagalbinės medžiagos, tikrinami pagal Jungtinių Amerikos Valstijų farmakopėjos reikalavimus. Prieš pradedant tiekti peritoninės dializės tirpalus ES rinkai pagal ES rinkodaros teisę, šios medžiagos turi būti patikrintos ir atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus.

3. Dabartiniai minimalūs svarbiausių proceso parametrų standartai ir apribojimai, pvz., galutinio sterilizavimo, turi būti peržiūrėti ir patikslinti atsižvelgiant į proceso galimybes ir geriausią praktiką. Galutinis sterilizavimas turi būti nurodytas kaip minimali poveikio trukmė esant žemiausiai temperatūrai, kaip nustatyta Europos farmakopėjoje, ir šio proceso taikymas turi būti suderintas visose gamybos vietose. Todėl taip pat reikia suderinti specifikacijas, pagal kurias nustatomas užpildytose talpyklėse esančių mikroorganizmų kiekis. Sterilizavimo procesas turi būti iš naujo įvertintas pagal Europos farmakopėjoje nustatytus biologinius rodiklius. Per vieną savaitę nuo Komisijos sprendimo pateikimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.

4. Turi būti atliekami standartiniai visose pradinėse medžiagose (taip pat pagalbinėse medžiagose) esančių mikroorganizmų kiekio tyrimai ir per vieną savaitę nuo Komisijos sprendimo priėmimo pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.

5. Turi būti pateikti pagal ES specifikacijas parengti preparatų stabilumo tyrimų duomenys (taip pat ilgalaikio ir pagreitinto stabilumo tyrimo duomenys). Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas atitinkamas pokyčių valdymo planas.

6. Standartinis kvalifikuoto asmens išleidimas turi apimti visus preparatus, išleidžiamus pagal ES rinkodaros teisės sąlygas; konkrečiai kvalifikuotas asmuo turi patvirtinti, kad veikliosios medžiagos pagamintos laikantis ES geros gamybos praktikos reikalavimų. Prieš peritoninės dializės tirpalus pateikiant ES rinkai pagal ES rinkodaros teisę turi būti parengta deklaracija.

Kol nepadaryta išvada dėl taikomos 31 straipsnyje nurodytos procedūros, siekdamas užtikrinti saugaus preparato tiekimą rinkodaros teisės turėtojas visose savo gamybos vietose turi įgyvendinti visas išvadas, padarytas atlikus tyrimą Kastlebaro gamybos vietoje. Būtent:

7. Endotoksinų koncentracijai nustatyti privaloma taikyti didesnio jautrumo kinetinį turbidimetrinį *limulus amoebocyte lysate* (LAL) metodą. Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.

8. Turi būti pateiktas išsamus visų gamybos vietų gamybos procesų aprašymas (3.2.P.3) ir kritiškas vertinimas. Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.

Šioms gamybos vietoms vėliau gali būti taikomos papildomos priemonės, tačiau, kol nepateikta išvada dėl besitęsiančios 31 straipsnio procedūros, jos dar neaiškios.

Gamybos vieta Lenkijoje

Rinkodaros teisės turėtojas privalo įvykdyti šiuos reikalavimus:

1. Turi būti atliekami standartiniai visose pradinėse medžiagose (taip pat pagalbinėse medžiagose) esančių mikroorganizmų kiekio tyrimai ir per vieną savaitę nuo Komisijos sprendimo pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.
2. Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti nurodytas didžiausias Liubline gaminamos serijos dydis ir tikrieji šios serijos dydžio patvirtinimo duomenys.
3. Kartu su analizės rezultatais turi būti nurodytos pagalbinių medžiagų, natrio hidroksido ir vandenilio chlorido rūgšties, specifikacijos. Šie duomenys turi būti pateikti prieš pateikiant peritoninės dializės tirpalus ES rinkai pagal ES rinkodaros teisės nuostatas.

Kol nepadaryta išvada dėl besitęsiančios 31 straipsnyje nurodytos procedūros, siekdamas užtikrinti saugaus preparato tiekimą rinkodaros teisės turėtojas visose savo gamybos vietose turi įgyvendinti visas išvadas, padarytas atlikus tyrimą Kastlebaro gamybos vietoje. Būtent:

4. Endotoksinų koncentracijai nustatyti privaloma taikyti didesnio jautrumo kinetinį turbidimetrinį *limulus amebocyte lysate* (LAL) metodą. Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.
5. Turi būti pateiktas išsamus visų gamybos vietų gamybos procesų aprašymas (3.2.P.3) ir kritiškas vertinimas. Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.

Šioms gamybos vietoms vėliau gali būti taikomos papildomos priemonės, tačiau, kol nepateikta išvada dėl besitęsiančios 31 straipsnio procedūros, jos dar neaiškios.

Gamybos vieta Turkijoje

Rinkodaros teisės turėtojas privalo įvykdyti šiuos reikalavimus:

1. Prieš peritoninės dializės tirpalus pradedant tiekti ES rinkai pagal ES rinkodaros teisę, turi būti sugriežtintas gaminamos bevandenės gliukozės veikliosios medžiagos endotoksinų koncentracijos tyrimas. Be to, privaloma pateikti atnaujintus analizės sertifikatus.
2. Privaloma atlikti visų pradinių vaistinių medžiagų (taip pat pagalbinių medžiagų) standartinius mikrobinės taršos tyrimus ir per vieną savaitę nuo Komisijos sprendimo pateikti pokyčių valdymo planą ir jo įgyvendinimo grafiką.
3. Dabartiniai minimalūs svarbiausių proceso parametrų standartai ir apribojimai, pvz., galutinio sterilizavimo, turi būti peržiūrėti ir patikslinti atsižvelgiant į proceso galimybes ir geriausią praktiką. Galutinis sterilizavimas turi būti nurodytas kaip minimali poveikio trukmė esant žemiausiai temperatūrai, kaip nustatyta Europos farmakopėjoje, ir šio proceso taikymas turi būti suderintas visose gamybos vietose. Todėl taip pat reikia suderinti specifikacijas, pagal kurias nustatomas užpildytose talpyklėse esančių mikroorganizmų kiekis. Sterilizavimo procesas turi būti iš naujo įvertintas pagal Europos farmakopėjoje nustatytus biologinius rodiklius. Per vieną savaitę nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.
4. Standartinis kvalifikuoto asmens išleidimas turi apimti visus preparatus, išleidžiamus pagal ES rinkodaros teisę; konkrečiai kvalifikuotas asmuo turi patvirtinti, kad veikliosios medžiagos pagamintos laikantis ES geros gamybos praktikos reikalavimų. Deklaracija turi būti pateikta prieš pateikiant peritoninės dializės tirpalus ES rinkai pagal ES rinkodaros teisę.

Kol nepadaryta išvada dėl besitęsiančios 31 straipsnyje nurodytos procedūros, siekdamas užtikrinti saugaus preparato tiekimą rinkodaros teisės turėtojas visose savo gamybos vietose turi įgyvendinti visas išvadas, padarytas atlikus tyrimą Kastlebaro gamybos vietoje. Būtent:

5. Endotoksinų koncentracijai nustatyti privaloma taikyti didesnio jautrumo kinetinį turbidimetrinį *limulus ameocyte lysate* (LAL) metodą. Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.

6. Turi būti pateiktas išsamus visų gamybos vietų gamybos procesų aprašymas (3.2.P.3) ir kritiškas vertinimas. Per tris savaites nuo Komisijos sprendimo turi būti pateiktas pokyčių valdymo planas ir jų įgyvendinimo grafikas.

Šioms gamyboms vietoms vėliau gali būti taikomos papildomos priemonės, tačiau, kol nepateikta išvada dėl taikomos 31 straipsnio procedūros, jos dar neaiškios.