II pielikums

***EMA* iesniegtie zinātniskie secinājumi un pamatojums trīs ražotņu pievienošanai reģistrācijas apliecībām un zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas izmaiņām**

Zinātniskie secinājumi

Papildu ražotņu pievienošanas esošajām *Baxter* uzņēmumu grupas un saistīto uzņēmumu (skat. I pielikumu) **ražoto dialīzes šķīdumu (*Dianeal*, *Extraneal* un *Nutrineal*) licencēm zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu pārskatīšanas procedūru ierosināja Eiropas Komisija (EK), ņemot vērā ziņojumu rezultātus par specifikācijām neatbilstošiem Kāslbāras (*Castlebar*) *Baxter* uzņēmumu grupas un saistīto uzņēmumu ražotajos dialīzes šķīdumos iekļautajiem endotoksīniem.
Kopumā šī procedūra ietekmēja peritoneālās dialīzes (PD) šķīdumus *Dianeal*, *Extraneal* un *Nutrineal*. Ņemot vērā šo medicīnas produktu svarīgās īpašības, PD šķīdumu neietekmētajām sērijām iespējami ātrāk būtu jābūt pieejamām pacientiem ES, tādēļ tika meklētas alternatīvas. Tāpat, ņemot vērā būtiskus *Dianeal*, *Extraneal* un *Nutrineal* piegādes ierobežojumus un risku, ka pacientiem tiks izvēlēti alternatīvi PD šķīdumi vai terapijas, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja *(CHMP)* nolēma, ka kā galvenie ir jāizmanto *Baxter* ražotie salīdzināmie produkti, kas tiek ražoti citās ražotnēs ārpus EEZ (Eiropas Ekonomikas zonas). Šie dialīzes šķīdumi tika importēti no Kanādas, Singapūras, Turcijas un ASV. Lai nodrošinātu atbilstību piegādes prasībām, ievērojami tika palielināts PD šķīdumu importa apjoms no Kanādas, Turcijas un ASV. Singapūras ražotne tika izmantota tikai vienreiz un vairs netiek uzskatīta par alternatīvu.

Ņemot vērā iespējamību, ka ES tirgū ilgstoši lielā apjomā tiks lietoti nelicencēti (importēti) PD šķīdumi, kā arī, lai nodrošinātu turpmāku licencētu medicīnas produktu piegādi Eiropas Savienībai, papildu ražotņu iekļaušanai nepieciešamie dati tika iesniegti paātrināti saskaņā ar 31. Panta pārskatīšanas procedūru.
Lai veicinātu pašlaik importēto produktu ražotņu (Kanāda, Turcija un ASV) iekļaušanu esošajās PD šķīdumu reģistrācijas apliecībās, tika iesniegti visi pieejamie dati. Tika iesniegti arī dati, kas nepieciešami vēl vienas Eiropā (Polijā) esošas ražotnes iekļaušanai, kura pilnu darbību uzsāks tuvākajā laikā. Ņemot vērā pašreiz neskaidros galvenos iemeslus un turpmāko piegāžu no Kāslbāras atjaunošanu, šīs ražotnes tiek pievienotas reģistrācijas apliecībām, lai nākotnē novērstu PD šķīdumu piegādes Eiropai problēmas un nodrošinātu pietiekamu PD šķīduma pieejamību.

CHMP pārskatīja iesniegtos datus par visām četrām saistītajām ražotnēm. Saskaņā ar 31. panta pārskatīšanas procedūru šajā posmā ir pieejami pietiekami dati, lai ieteiktu veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībā saistībā ar papildu Kanādas, Polijas un Turcijas ražotņu iekļaušanu, jo šajās ražotnēs netika atklāta neviena būtiska kvalitātes problēma. Pašlaik par ASV ražotni pieejamā informācija nav pietiekama, lai varētu lemt par tās pievienošanu, jo šajā ražotnē nesen veiktās pārbaudes rezultātu apkopojums vēl nav sagatavots. Turklāt atzinumu par Kāslbāras ražotni šajā posmā vēl nevar sniegt, jo reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl nav atrisinājis atlikušās problēmas.

Pārskatot Kāslbāras ražotnē atklātās problēmas, kā rezultātā tika pārtrauktas piegādes no šīs ražotnes, lai Eiropai varētu nodrošināt PD šķīdumu piegādes, bija nepieciešams reģistrēt papildu ražotnes. Lai arī visi 31. pantā minētajai procedūrai nepieciešamie dati vēl nav pieejami, *CHMP* veic pakāpenisku novērtēšanas procedūru, pieņemot iegūtos atzinumus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, tostarp neierobežojot 31. pantā minētās procedūras izpildi, *CHMP* uzskata, ka ir pieejama pietiekama informācija, lai sniegtu pirmo atzinumu par šo procedūru saskaņā ar 31. pantu, iesakot pievienot Kanādas, Polijas un Turcijas ražotnes esošajām PD šķīdumu reģistrācijas apliecībām, ievērojot IV pielikumā minētos nosacījumus. Kopumā ir jāņem vērā šādi nosacījumi:

- visām zālēs iekļautajām vielām ir jāatbilst aktīvās vielas reģistrācijas dokumentācijas datiem vai citiem atbilstošajiem datiem un Eiropas Farmakopejas (*Ph. Eur*) prasībām;

- visām izejvielām (tostarp palīgvielām) ir jāveic pietiekama kārtējā bakteriālā piesārņojuma kontrole un, ja tam ir pamatojums, endotoksīna tests;

- injekcijām paredzētajam ūdenim (tostarp citām palīgvielām) ir pilnībā jāatbilst *Ph. Eur* monogrāfijas prasībām, ja piemērojams;

- spēkā esošie kritisko procesu parametru minimālie standarti un ierobežojumi, piemēram, gala sterilizācijai, ir jāpārskata un jāuzlabo saskaņā ar procesa iespējām un paraugpraksi. Gala sterilizācijas laikā iedarbības minimālās temperatūras laikam ir jābūt pēc iespējas mazākam (saskaņā ar *Ph. Eur*

prasībām), un tam ir jābūt saskaņotam visās iesaistītajās ražotnēs. Saskaņotai ir jābūt arī piepildīto konteineru mikrofloras specifikācijai.
Sterilizēšanas process ir jāvalidē no jauna, izmantojot bioloģiskos indikatorus un ievērojot *Ph. Eur* prasības.

Visi ES reģistrācijas apliecību noteikumiem atbilstošie ražojumi ir jāapstiprina standarta kvalificētai personai; kvalificētās personas galvenais uzdevums ir pārbaudīt aktīvo vielu izstrādes atbilstību ES labas ražošanas prakses prasībām.

Gaidot secinājumus saskaņā ar 31. panta procedūru, plānots, ka RAĪ (reģistrācijas apliecības īpašnieks) visās savās ražotnēs novērsīs Kāslbāras ražotnē atklātās problēmas, lai nodrošinātu drošu produktu piegādi. Tādēļ endotoksīnu testam ir jāizmanto turbidimetriskā kinētiskā *Limulus* amebocīta lizāta (*LAL*) metode, kas ir daudz sensitīvāka, un no jauna ir jāiesniedz visu ražotņu pilns ražošanas procesu apraksts ar to kritisku novērtējumu. Šīm ražotnēm var tikt pieprasīts veikt papildu pasākumus, kas var nebūt noteikti atzinumā saskaņā ar 31. panta procedūru.

CHMP uzskata, ka īpaši svarīgi ir ievērot koordinētu pašreiz Kanādas, Polijas un Turcijas ražotnēs noteikto nosacījumu pārskatīšanu. Piegādēm tiek ievērota saskaņota Eiropas pieeja, jo slēdziens par ar Kāslbāras ražotni saistītajiem jautājumiem un 31. panta procedūru tiks izstrādāts tad, kad būs rasti risinājumi atklātajām problēmām. Pašreizējais atzinums ir pirmais, tādēļ šajā atzinumā minētajām ražotnēm var tikt pieprasīts veikt papildu pasākumus. Ja *CHMP* veiks nosacījumu koordinētu pārskatīšanu, tad būs iespējams veikt atbilstoši saskaņotus uzlabojumus, minimāli ietekmējot PD piegādi ES tirgum.

Pamatojums trīs ražotņu pievienošanai reģistrācijas apliecībām un zāļu apraksta un lietošanas pamācības izmaiņām

Ņemot vērā to, ka:

- *CHMP* veica Kāslbāras *Baxter* uzņēmumu grupas un saistīto uzņēmumu ražoto dialīzes šķīdumu atbilstības Direktīvas 2001/83/EK 31. panta nosacījumiem pārskatīšanu;

- Kāslbāras ražotnē, kas ir galvenā reģistrācijas apliecības īpašniece Eiropā, atklātās problēmas vēl tiek pārskatītas, un peritoneālās dialīzes šķīdumi no šīs rūpnīcas netiek izlaisti;

- PD šķīdumu neietekmētajām sērijām iespējami ātrāk būtu jābūt pieejamām pacientiem ES, nolemjot, ka kā galvenie ir jāizmanto *Baxter* ražotie salīdzināmie PD šķīdumi, kas tiek ražoti citās ražotnēs ārpus EEZ;

- *CHMP* uzskata, ka ir pieejama pietiekama informācija par kvalitāti, lai ieteiktu pievienot Kanādas, Polijas un Turcijas ražotnes esošajām peritoneālās dialīzes šķīdumu reģistrācijas apliecībām;

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas apliecību nosacījumus, pievienojot trīs ražotnes (Kanādas, Polijas un Turcijas). Attiecīgās izmaiņas *Baxter* uzņēmumu grupas un saistīto uzņēmumu ražoto dialīzes šķīdumu (skat. I pielikumu) aprakstu un lietošanas instrukciju nodaļās ir ietvertas III pielikumā. Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas ir ietvertas atzinuma IV pielikumā.