

IV pielikums
Reģistrācijas apliecības nosacījumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāņem vērā tālāk norādītie nosacījumi (norādīti atsevišķi katrai ražotnei).

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 jautājumiem, kas saistīti ar Kāslbāras ražotni 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 noteikumu koordinētu pārskatīšanu, tad būs iespējams veikt atbilstoši saskaņotus uzlabojumus, minimāli ietekmējot PD piegādi ES tirgum. Tādēļ izvērtēšanai CHMP ir jāiesniedz ar tālāk norādītajiem nosacījumiem saistītie dati.

Kanādas ražotne

Prasības RAĪ

1. Visām zālēs iekļautajām vielām ir jāatbilst aktīvās vielas reģistrācijas dokumentācijas datiem un citiem atbilstošajiem datiem un *Ph. Eur* prasībām.

Tālāk norādītie aktīvo vielu piegādātāji iepriekš nav piedalījušies ES produktu ražošanā tādēļ ir jāiesniedz šo piegādātāju aktīvās vielas reģistrācijas dokumentācija (*ASMF*) vai līdzvērtīgi dati. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz vienas nedēļas laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas. Turklāt, ja piemērojams, pirms PD šķīdumu izlaišanas ES tirgū ar ES reģistrācijas apliecību, tie ir jātestē un ir jāpārbauda atbilstība Eiropas *Ph. Eur* prasībām. Galvenokārt:

- deksโตรzes monohidrāts
- nātrijs hlorīds
- nātrijs laktāts

2. Injekcijām paredzētajam palīgvielu ūdenim un nātrija hidroksīdam ir jāatbilst ASV farmakopejas prasībām. Pirms PD šķīdumu izlaišanas ES tirgū ar ES reģistrācijas apliecību, šīs vielas ir jātestē, iesniedzot rezultātus, lai apliecinātu atbilstību *Ph. Eur* nosacījumiem.

3. 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 papildīto konteineru mikrofloras specifikācijai. Sterilizēšanas process ir jāvalidē no jauna, izmantojot bioloģiskos indikatorus un ievērojot *Ph. Eur* prasības. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz vienas nedēļas laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.

4. Visām izejvielām (tostarp palīgvielām) ir jāveic kārtējā bakteriālā piesārņojuma kontrole. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz vienas nedēļas laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.

5. Ir jāiesniedz stabilitātes dati, tostarp ilgtermiņa un saskaņā ar ES specifikācijām ražoto produktu dati. Izmaiņu pārvaldības plāns ir jāiesniedz trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.

6. 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. Deklarācija ir jāiesniedz pirms PD šķīdumu izlaišanas ES tirgū ar ES reģistrācijas apliecību.

Gaidot secinājumus saskaņā ar 31. pantā minēto procedūru, RAĪ visās savās ražotnēs ir jānovērš Kāslbāras ražotnē atklātās problēmas, lai nodrošinātu drošu produktu piegādi.

7. Endotoksīnu testam ir jāizmanto turbidimetriskā kinētiskā *LAL* metode, kas ir daudz sensitīvāka. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.

8. Ir jāiesniedz visu ražotņu pilns ražošanas procesu apraksts (3.2.P.3) ar to kritisku novērtējumu. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.

Šīm ražotnēm var tikt pieprasīts veikt papildu pasākumus, kas var nebūt noteikti atzinumā saskaņā ar 31. pantā minēto procedūru.

Polijas ražotne

Prasības RAĪ

1. Visām izejvielām (tostarp palīgvielām) ir jāveic kārtējā bakteriālā piesārņojuma kontrole. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz vienas nedēļas laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.
 2. Trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas ir jāiesniedz dati par Ļubļinas maksimālo sēriju apjomu, kā arī šo sēriju faktiskie validācijas dati.
 3. Pirms PD šķīdumu izlaišanas ES tirgū ar ES reģistrācijas apliecību, kopā ar analīžu rezultātiem ir jāiesniedz arī palīgvielu nātrija hidroksīda un sālsskābes specifikācijas.
- Gaidot secinājumus saskaņā ar 31. panta procedūru, RAĪ visās savās ražotnēs ir jānovērš Kāslbāras ražotnē atklātās problēmas, lai nodrošinātu drošu produktu piegādi.
4. Endotoksīnu testam ir jāizmanto turbidimetriskā kinētiskā LAL metode, kas ir daudz sensitīvāka. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.
 5. Ir jāiesniedz visu ražotņu pilns ražošanas procesu apraksts (3.2.P.3) ar to kritisku novērtējumu. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.

Šīm ražotnēm var tikt pieprasīts veikt papildu pasākumus, kas var nebūt noteikti atzinumā saskaņā ar 31. pantā minēto procedūru.

Turcijas ražotne

Prasības RAĪ

1. Attīrītajai glikozei ir jāveic maksimālā endotoksīnu satura zālēs analīze pirms PD šķīdumu izlaišanas ES tirgū ar ES reģistrācijas apliecību. Jaunie analīžu sertifikāti ir jāiesniedz Komisijai.
 2. Visām izejvielām (tostarp palīgvielām) ir jāveic kārtējā bakteriālā piesārņojuma kontrole. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz vienas nedēļas laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.
 3. 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 papildīto konteineru mikrofloras specifikācijai. Sterilizēšanas process ir jāvalidē no jauna, izmantojot bioloģiskos indikatorus un ievērojot Ph. Eur prasības. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz vienas nedēļas laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.
 4. 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. Deklarācija ir jāiesniedz pirms PD šķīdumu izlaišanas ES tirgū ar ES reģistrācijas apliecību.
- Gaidot secinājumus saskaņā ar 31. panta procedūru, RAĪ visās savās ražotnēs ir jānovērš Kāslbāras ražotnē atklātās problēmas, lai nodrošinātu drošu produktu piegādi.
5. Endotoksīnu testam ir jāizmanto turbidimetriskā kinētiskā LAL metode, kas ir daudz sensitīvāka. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.
 6. Ir jāiesniedz visu ražotņu pilns ražošanas procesu apraksts (3.2.P.3) ar to kritisku novērtējumu. Izmaiņu pārvaldības plāns, tostarp to ieviešanas laika grafiks, ir jāiesniedz trīs nedēļu laikā pēc Komisijas lēmuma saņemšanas.

Šīm ražotnēm var tikt pieprasīts veikt papildu pasākumus, kas var nebūt noteikti atzinumā saskaņā ar 31. panta procedūru.