

Bilag IV

Betingelser for markedsføringstilladelsen

Følgende betingelser skal opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP anser det for at være af yderste vigtighed at sørge for en koordineret gennemgang af de betingelser, der nu er identificeret for produktionsstedet i USA. Der har eksisteret en harmoniseret europæisk tilgang til forsyningen, siden problemet blev identificeret i Castlebar, og proceduren i henhold til artikel 31 fortsætter, indtil de tilbageværende spørgsmål er blevet afklaret. Nærværende udtalelse er den anden¹ i en række sammenhængende udtalelser, som efterfølgende kan resultere i et krav om yderligere foranstaltninger for det produktionssted, der er genstand for denne udtalelse. CHMP's koordinerede gennemgang af betingelserne for produktionsstedet i USA, der også blev foretaget for de produktionssteder, som var genstand for den første udtalelse, vil muliggøre hensigtsmæssige, harmoniske justeringer med en minimal indvirkning på leveringen af PD-væsker til EU's marked. Derfor skal data om de følgende betingelser fremsendes til og gennemgås af CHMP.

Produktionsstedet i USA

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for følgende:

1. Alle lægemiddelstoffer skal støttes af master files eller passende data om de aktive stoffer og være i overensstemmelse med kravene i Den Europæiske Farmakopé (Ph. Eur.).

Leverandører af de aktive stoffer nævnt nedenfor er ikke tidligere blevet anvendt til EU-lægemidler, og master files for de aktive stoffer (ASMF'er) eller tilsvarende datapakker skal fremsendes for disse leverandører. En ændringsforvaltningsplan, som omfatter tidsfristerne for gennemførelsen, skal fremsendes senest en uge efter Kommissionens afgørelse. Derudover skal de, hvis relevant, testes og påvises at være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé (Ph. Eur.) inden frigivelsen af PD-væsker til EU's marked i henhold til EU-markedsføringstilladelsen.

Det gælder navnlig:

- vandfri dextrose;
- natriumchlorid;
- natrium-(S)-laktat.

2. Hjælpestofferne vand til injektionsvæsker, hydrogenchlorid og natriumhydroxid er kontrolleret i henhold til USA's farmakopé. Disse hjælpestoffer skal testes, og resultaterne skal fremsendes som dokumentation for, at de er i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé (Ph. Eur.) inden frigivelsen af PD-væsker til EU's marked i henhold til EU-markedsføringstilladelsen.

3. De aktuelle minimumsstandards for kritiske procesparametre og begrænsninger for f.eks. terminalsterilisering skal evalueres og forbedres i overensstemmelse med proceskapaciteter og bedste praksis. Terminalsterilisering skal udtrykkes som en minimumseksponeringstid for en minimumstemperatur i henhold til Den Europæiske Farmakopé og skal harmoniseres på alle berørte produktionssteder. Følgelig skal specifikationer for de fyldte beholderes mikrobielle belastning ligeledes harmoniseres. Sterilisationsprocessen skal valideres på ny ved hjælp af biologiske indikatorer i henhold til Den Europæiske Farmakopé. En ændringsforvaltningsplan, som omfatter tidsfristerne for gennemførelsen, skal fremsendes senest en uge efter Kommissionens afgørelse.

4. Der skal foretages en rutinemæssig mikrobiel overvågning af alle udgangsmaterialer (herunder hjælpestoffer), og en passende ændringsforvaltningsplan, som omfatter tidsfristerne for gennemførelsen, skal fremsendes senest en uge efter Kommissionens afgørelse.

5. Der skal fremsendes stabilitetsdata, herunder langsigtede og kortsigtede stabilitetsdata for lægemidler, der er fremstillet i henhold til EU-specifikationerne. Der skal fremsendes en passende ændringsforvaltningsplan senest tre uger efter Kommissionens afgørelse.

6. En standarderklæring fra en sagkyndig person skal gælde for alle lægemidler, der frigives på betingelserne i EU-markedsføringstilladelser. De sagkyndige personer skal navnlig erklære, at de aktive stoffer fremstilles i overensstemmelse med EU's krav til god fremstillingspraksis (GMP). Erklæringen skal fremsendes inden frigivelsen af PD-væsker til EU's marked i henhold til EU-markedsføringstilladelsen.

Mens man afventer afslutningen på den igangværende procedure i henhold til artikel 31, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen implementere den viden, man har fået fra fundene i

¹ Den første udtalelse om medtagelsen af produktionssteder i Canada, Polen og Tyrkiet blev vedtaget af CHMP i april. Europa-Kommissionen traf en afgørelse i den forbindelse den 12. maj 2011.

Castlebar, på alle sine produktionssteder for at garantere en sikker lægemiddelforsyning. Det gælder navnlig:

7. Der skal indføres en mere følsom kinetisk, turbidimetrisk LAL-metode (limulus amøbocyt lysat) til test for endotoksin. En ændringsforvaltningsplan, som omfatter tidsfristerne for gennemførelsen, skal fremsendes senest tre uger efter Kommissionens afgørelse.

8. Der skal fremsendes en fuldstændig produktionsbeskrivelse (3.2.P.3) for produktionsstedet sammen med en kritisk gennemgang heraf. En ændringsforvaltningsplan, som omfatter tidsfristerne for gennemførelsen, skal fremsendes senest tre uger efter Kommissionens afgørelse.

Der kan kræves yderligere foranstaltninger efterfølgende for alle produktionssteder, men de kan ikke identificeres, så længe den igangværende procedure i henhold til artikel 31 ikke er afsluttet.