

Anhang IV

Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die folgenden Bedingungen sind vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erfüllen.

Der CHMP hält es für äußerst wichtig, die Überprüfung der gegenwärtig für die Produktionsstätte in den USA ermittelten Bedingungen weiterhin zu koordinieren. Eine harmonisierte europäische Vorgehensweise zur Sicherstellung der Versorgung wird seit der Feststellung der Probleme in Castlebar praktiziert, und das Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 läuft weiter, bis die bestehenden Probleme beseitigt sind. Das vorliegende Gutachten ist das zweite¹ einer Reihe von miteinander verbundenen Gutachten, die später dazu führen können, dass zusätzliche Maßnahmen für die Produktionsstätte, die Gegenstand des aktuellen Gutachtens ist, gefordert werden. Die koordinierte Überprüfung der Bedingungen der Produktionsstätte in den USA durch den CHMP, wie sie für die Produktionsstätten im Rahmen des ersten Gutachtens erfolgte, wird die angemessenen harmonisierten Anpassungen mit minimalen Auswirkungen auf die Versorgung mit PD-Lösungen auf dem EU-Markt ermöglichen. Deshalb sind Daten zu den folgenden Bedingungen einzureichen und vom CHMP zu überprüfen.

Produktionsstätte in den USA

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die folgenden Bedingungen einzuhalten:

1. Alle Arzneistoffe sind durch Active Substance Master Files oder entsprechende Daten zu belegen und müssen die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) erfüllen.

Die Lieferanten der unten aufgelisteten Wirkstoffe waren bisher nicht an EU-Produkten beteiligt, weshalb Active Substance Master Files (ASMF) oder entsprechende Datenpakete für diese Lieferanten einzureichen sind. Ein Änderungsmanagementplan, einschließlich der Fristen für die Umsetzung, ist innerhalb einer Woche nach der Entscheidung der Kommission einzureichen. Zusätzlich sollten die Wirkstoffe, falls zutreffend, geprüft werden, um nachzuweisen, dass sie den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.) entsprechen, bevor PD-Lösungen gemäß der EU-Genehmigung für das Inverkehrbringen für den EU-Markt freigegeben werden.

Dies gilt für die folgenden Wirkstoffe:

- Dextrose wasserfrei;
- Natriumchlorid;
- Natrium-(S)-Lactat.

2. Die Hilfsstoffe Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid werden gemäß US-Arzneibuch kontrolliert. Sie sind zu prüfen, und die Ergebnisse sind einzureichen, um nachzuweisen, dass sie den Anforderungen des Ph.Eur. entsprechen, bevor PD-Lösungen gemäß der EU-Genehmigung für das Inverkehrbringen für den EU-Markt freigegeben werden.

3. Die aktuellen Mindeststandards für kritische Prozessparameter und Grenzwerte, wie z. B. für die terminale Sterilisation, sind zu überprüfen und sollten in Übereinstimmung mit den Prozessfähigkeiten und der bewährten Praxis verbessert werden. Die terminale Sterilisation ist als Mindestexpositionszeit bei einer Mindesttemperatur gemäß Ph. Eur. anzugeben und sollte an allen betroffenen Produktionsstätten harmonisiert werden. Daher sollten auch die Spezifikationen für die Keimbelastung der abgefüllten Behälter harmonisiert werden. Der Sterilisationsprozess ist mit biologischen Indikatoren gemäß Ph. Eur. zu revalidieren. Ein Änderungsmanagementplan, einschließlich der Fristen für die Umsetzung, ist innerhalb einer Woche nach der Entscheidung der Kommission einzureichen.

4. Eine routinemäßige mikrobiologische Überwachung aller Ausgangsstoffe (einschließlich Hilfsstoffe) ist durchzuführen, und der entsprechende Änderungsmanagementplan, einschließlich der Fristen für die Umsetzung, ist innerhalb einer Woche nach der Entscheidung der Kommission einzureichen.

5. Stabilitätsdaten, einschließlich Langzeitstabilitätsprüfung und beschleunigter Stabilitätsprüfung bei Produkten, die gemäß den EU-Spezifikationen hergestellt wurden, sind vorzulegen. Ein entsprechender Änderungsmanagementplan ist innerhalb von drei Wochen nach der Entscheidung der Kommission einzureichen.

6. Die normale Freigabe durch eine sachkundige Person (QP) soll für alle Produkte gelten, die gemäß den Bedingungen der EU-Genehmigungen für das Inverkehrbringen freigegeben werden. Die sachkundigen Personen müssen insbesondere bestätigen, dass die Wirkstoffe in Übereinstimmung mit

¹ Ein erstes Gutachten über die Aufnahme von Produktionsstätten in Kanada, Polen und der Türkei wurde vom CHMP im April angenommen. Die entsprechende Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 12. Mai 2011.

den EU-GMP-Anforderungen hergestellt werden. Die Erklärung ist vorzulegen, bevor PD-Lösungen gemäß der EU-Genehmigung für das Inverkehrbringen für den EU-Markt freigegeben werden.

Bis zum Abschluss des laufenden Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die aus den Befunden in Castlebar gewonnenen Erkenntnisse in allen seinen Produktionsstätten umzusetzen, um eine sichere Produktversorgung zu gewährleisten. Insbesondere:

7. Eine empfindlichere kinetische turbidimetrische Limulus-Amöbozyten-Lysat-(LAL-)Methode für Endotoxin-Tests ist einzuführen. Ein Änderungsmanagementplan, einschließlich der Fristen für die Umsetzung, ist innerhalb von drei Wochen nach der Entscheidung der Kommission einzureichen.

8. Die vollständige Beschreibung der Herstellung (3.2.P.3) für die Produktionsstätte ist zusammen mit einer kritischen Überprüfung einzureichen. Ein Änderungsmanagementplan, einschließlich der Fristen für die Umsetzung, ist innerhalb von drei Wochen nach der Entscheidung der Kommission einzureichen.

Zusätzliche Maßnahmen, die jedoch erst nach Abschluss des laufenden Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 identifizierbar sind, können später für alle Produktionsstätten gefordert werden.