

IV. Melléklet

A forgalomba hozatali engedélyben foglalt feltételek

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az alábbi (gyártóhelyenként feltüntetett) feltételeket kell teljesítenie.

A CHMP rendkívül fontosnak véli azt, hogy megtartsa a kanadai, lengyel és török gyártóhelyeken jelenleg azonosított feltételek felülvizsgálatára vonatkozó koordinációs feladatokat. A Castlebarban felmerült aggályok felismerése óta egységes európai megközelítés van érvényben az ellátással kapcsolatban, a 31. cikk szerinti eljárás pedig folytatódik, ezzel a problémák megoldása még várhat magára. E vélemény az első azon egymáshoz szorosan kapcsolódó vélemények sorozatában, amelyek végül ahhoz is vezethetnek, hogy további intézkedéseket kérnek az e véleményben szereplő gyártóhelyekkel kapcsolatban. A feltételek CHMP által történő koordinált felülvizsgálata lehetővé teszi, hogy megfelelő, egységes módosításokat végezzenek, amelyeknek minimális hatása lesz a PD-oldatok hozzáférhetőségére az EU piacán. Ezért az alábbi feltételekkel kapcsolatos adatokat kell benyújtani, és a CHMP-nek felül kell vizsgálnia azokat.

A kanadai gyártóhely

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az alábbiakkal kell foglalkoznia:

1. A gyógyszerek valamennyi anyagát a hatóanyagra vonatkozó törzsadatnak vagy annak megfelelő adatnak kell alátámasztania, és minden gyógyszeranyagnak meg kell felelnie az Európai Gyógyszerkönyv által támasztott követelményeknek.

Az alább felsorolt beszállítók hatóanyagait korábban nem alkalmazták uniós készítményben, így a hatóanyagra vonatkozó törzsadatokat vagy az azzal egyenértékű adatsomagokat a szóban forgó beszállítókkal kapcsolatban be kell nyújtani. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő egy héten belül be kell nyújtani. Továbbá, amennyiben lehetséges, a segédanyagokat meg kell vizsgálni, és igazolni kell, hogy azok megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak, mielőtt a PD-oldatok végfelszabadítása megtörténne az uniós piacon, immár uniós forgalomba hozatali engedéllyel.

Különösképpen:

- dextróz-monohidrát
- nátrium-klorid
- nátrium-(S)-laktát

2. Az injekcióhoz való vizet és a nátrium-hidroxidot mint segédanyagot az Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szabályozza. Ezeket meg kell vizsgálni, és az eredményeket be kell nyújtani annak igazolására, hogy azok megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak, mielőtt a PD-oldatok végfelszabadítása megtörténne az uniós piacon, immár uniós forgalomba hozatali engedéllyel.

3. A kritikus folyamatparaméterekre és határértékekre, pl. végső sterilizálásra vonatkozó jelenlegi minimumszabványokat felül kell vizsgálni, és a folyamat lehetőségeihez mérten, illetve a bevált gyakorlattal összhangban fejleszteni kell azokat. A végső sterilizálást az Európai Gyógyszerkönyvnek megfelelően minimális hőmérsékleten történő minimális expozíciós idő formájában kell kifejezni, és valamennyi érintett gyártóhely vonatkozásában ezt egységesíteni kell. Ebből következően a már feltöltött tartályok biológiai terhelésére vonatkozó jellemzőket is harmonizálni kell. A sterilizálási folyamatot az Európai Gyógyszerkönyv értelmében biológiai indikátorok segítségével kell újrapvalidálni. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő egy héten belül be kell nyújtani.

4. El kell végezni az összes kiindulási anyag (ideértve a segédanyagokat is) mikrobiális rutinmonitorozását, és a megfelelő változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő egy héten belül be kell nyújtani.

5. Az uniós előírások szerint gyártott készítmények esetében a stabilitási adatokat – ideértve a hosszú távú és gyorsított adatokat is – be kell nyújtani. A megfelelő változáskezelési tervet a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.

6. Az uniós forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek megfelelően végfelszabadított valamennyi termékre szabványos, képesített személy általi végfelszabadításnak kell vonatkoznia. A képesített személyeknek különösen elégedetteknek kell lenniük azzal kapcsolatban, hogy a hatóanyagok az uniós helyes gyártási gyakorlat követelményeinek megfelelően készülnek. A nyilatkozatot azelőtt be kell mutatni, hogy a PD-oldatok végfelszabadítása megtörténne az uniós piacon, immár uniós forgalomba hozatali engedéllyel.

A folyamatban lévő 31. cikk szerinti eljárás következtetéseire várva a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az összes gyártóhelyen változtatásokat kell eszközölnie a castlebari gyárban tett felfedezések tanulságai alapján, biztosítva ezzel a biztonságos termékellátást. Különösképpen

7. Az endotoxinpróba-hoz egy érzékenyebb, kinetikus, turbidimetriás Limulus amőbocita-lizátum (LAL) módszert kell bevezetni. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.

8. A gyártási folyamat teljes leírását (3.2.P.3), valamint azok kritikus értékelését az összes gyártási hely vonatkozásában együttesen kell benyújtani. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.

Ezek után további intézkedéseket kérhetnek valamennyi gyártóhelyre vonatkozóan, de mivel a folyamatban lévő 31. cikk szerinti eljárás következtetéseire még várni kell, ezek az intézkedések egyelőre nem azonosíthatók.

A lengyelországi gyártóhely

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az alábbiakkal kell foglalkoznia:

1. El kell végezni az összes kiindulási anyag (ideértve a segédanyagokat is) mikrobiális rutinmonitorozását, és a változások kezelésére vonatkozó megfelelő tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő egy héten belül be kell nyújtani.
2. A lublini gyár maximális tétel méretét közölni kell, és az aktuális, e tétel méretekre vonatkozó validációs adatokat a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.
3. A nátrium-hidroxid és a sósav segédanyagok előírásait az elemzés eredményeivel együtt közölni kell. Ezt azelőtt kell benyújtani, hogy a PD-oldatok végfelszabadítása megtörténne az uniós piacon, immár uniós forgalomba hozatali engedéllyel.

A folyamatban lévő 31. cikk szerinti eljárás következtetéseire várva a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az összes gyártóhelyen változtatásokat kell eszközölnie a castlebari gyárban tett felfedezések tanulságai alapján, biztosítva ezzel a biztonságos termékellátást. Különösképpen

4. Az endotoxinpróba-hoz egy érzékenyebb, kinetikus, turbidimetriás Limulus amőbocita-lizátum (LAL) módszert kell bevezetni. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.
5. A gyártási folyamat teljes leírását (3.2.P.3), valamint azok kritikus értékelését az összes gyártási hely vonatkozásában együttesen kell benyújtani. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.

Ezek után további intézkedéseket kérhetnek valamennyi gyártóhelyre vonatkozóan, de mivel a folyamatban lévő 31. cikk szerinti eljárás következtetéseire még várni kell, ezek az intézkedések egyelőre nem azonosíthatók.

A törökországi gyártóhely

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az alábbiakkal kell foglalkoznia:

1. A vízmentes glükóz esetén a hatóanyagban található endotoxinra vonatkozó határértékpróbát meg kell szigorítani mielőtt a PD-oldatok végfelszabadítása megtörténne az uniós piacon, immár uniós forgalomba hozatali engedéllyel. Aktualizált elemzési tanúsítványokat is be kell mutatni.
2. El kell végezni az összes kiindulási anyag (ideértve a segédanyagokat is) mikrobiális rutinmonitorozását, és a változások kezelésére vonatkozó megfelelő tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő egy héten belül be kell nyújtani.
3. A kritikus folyamatparaméterekre és határértékekre, pl. végső sterilizálásra vonatkozó jelenlegi minimumszabványokat felül kell vizsgálni, és a folyamat lehetőségeihez mérten, illetve a bevált gyakorlattal összhangban fejleszteni kell azokat. A végső sterilizálást az Európai Gyógyszerkönyvnek megfelelően minimális hőmérsékleten történő minimális expozíciós idő formájában kell kifejezni, és valamennyi érintett gyártóhely vonatkozásában ezt egységesíteni kell. Ebből következően a már feltöltött tartályok biológiai terhelésére vonatkozó jellemzőket is harmonizálni kell. A sterilizálási folyamatot az Európai Gyógyszerkönyv értelmében biológiai indikátorok segítségével kell újrapvalidálni.

A változások kezelésére vonatkozó tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követően egy héten belül be kell nyújtani.

4. Az uniós forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek megfelelően végfelszabadított valamennyi termékre szabványos, képesített személy általi végfelszabadításnak kell vonatkoznia. A képesített személyeknek különösen elégedetteknek kell lenniük azzal kapcsolatban, hogy a hatóanyagok az uniós helyes gyártási gyakorlat követelményeinek megfelelően készülnek. A nyilatkozatot azelőtt be kell mutatni, hogy a PD-oldatok végfelszabadítása megtörténne az uniós piacon, immár uniós forgalomba hozatali engedéllyel.

A folyamatban lévő 31. cikk szerinti eljárás következtetéseire várva a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az összes gyártóhelyen változtatásokat kell eszközölnie a castlebari gyárban tett felfedezések tanulságai alapján, biztosítva ezzel a biztonságos termékellátást. Különösképpen

5. Az endotoxinpróbához egy érzékenyebb, kinetikus, turbidimetriás Limulus amőbocita-lizátum (LAL) módszert kell bevezetni. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.

6. A gyártási folyamat teljes leírását (3.2.P.3), valamint azok kritikus értékelését az összes gyártási hely vonatkozásában együttesen kell benyújtani. A változáskezelési tervet – a végrehajtás ütemtervével együtt – a bizottsági határozatot követő három héten belül be kell nyújtani.

Ezek után további intézkedéseket kérhetnek valamennyi gyártóhelyre vonatkozóan, de mivel a folyamatban lévő 31. cikk szerinti eljárás következtetéseire még várni kell, ezek az intézkedések egyelőre nem azonosíthatók.