

Bijlage IV

Voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Aan de volgende voorwaarden (hieronder per locatie vastgesteld) moet door de houder van de handelsvergunning worden voldaan.

Het CHMP vindt het uitermate belangrijk de coördinatie in handen te houden van de beoordeling van de voorwaarden zoals deze nu zijn vastgesteld voor de locaties in Canada, Polen en Turkije. Een geharmoniseerde Europese aanpak van de levering is al van toepassing sinds het probleem in Castlebar werd signaleerd en de procedure krachtens artikel 31 blijft van kracht zolang de problemen nog niet zijn verholpen. Het huidige advies is het eerste in een reeks met elkaar samenhangende adviezen, die vervolgens kunnen leiden tot de aanvraag van aanvullende maatregelen voor de locaties die het onderwerp zijn van het huidige advies. De gecoördineerde beoordeling van de voorwaarden door het CHMP maakt de juiste harmoniserende aanpassingen mogelijk met een minimale impact op de levering van PD-oplossingen voor de EU-markt. Daarom moeten er gegevens met betrekking tot de volgende voorwaarden worden overgelegd en beoordeeld door het CHMP.

Canadese productielocatie

De houder van de handelsvergunning is verantwoordelijk voor het volgende:

1. Alle geneesmiddelbestanddelen moeten worden ondersteund door 'active substance master files' (ASMF's) of de juiste gegevens en voldoen aan de vereisten van de Europese Farmacopee (Ph. Eur.).

Leveranciers van de hieronder vermelde werkzame bestanddelen zijn nog niet eerder ingeschakeld voor producten in de EU en voor deze leveranciers moeten 'active substance master files' (ASMF's) of gelijkwaardige datasets worden verstrekt. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen één week na het besluit van de Commissie worden ingediend. Bovendien moeten deze bestanddelen, waar van toepassing, worden getest en vóór de vrijgifte van PD-oplossingen voor de EU-markt onder de EU-handelsvergunning moet worden aangetoond dat ze voldoen aan de vereisten van de Europese Farmacopee.

Met name:

- dextrosemonohydraat
- natriumchloride
- natrium-S-lactaat

2. De hulpstoffen water voor injecties en natriumhydroxide worden gecontroleerd overeenkomstig de Amerikaanse Farmacopee. Deze moeten worden getest en de resultaten moeten vóór de vrijgifte van de PD-oplossingen op de EU-markt onder de EU-handelsvergunning worden overgelegd om aan te tonen dat ze voldoen aan de vereisten van de Europese Farmacopee.

3. De huidige minimumnormen voor essentiële procesparameters en limieten, bv. voor eindsterilisatie, moeten worden beoordeeld en verbeterd, overeenkomstig de procescapaciteiten en beste praktijkvoering. De eindsterilisatie moet worden uitgedrukt als een minimale blootstellingstijd aan een minimale temperatuur overeenkomstig de Europese Farmacopee en moet op alle betreffende locaties worden geharmoniseerd. Bijgevolg moeten ook de specificaties voor de biobelasting van de gevulde verpakkingen worden geharmoniseerd. De sterilisatieprocedure moet opnieuw worden gevalideerd met gebruikmaking van biologische indicatoren overeenkomstig de Europese Farmacopee. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen één week na het besluit van de Commissie worden ingediend.

4. Voor alle uitgangsmaterialen (inclusief hulpstoffen) moet microbiële standaardmonitoring worden uitgevoerd en het toepasselijke verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen één week na het besluit van de Commissie worden ingediend.

5. Er moeten stabiliteitsgegevens worden overgelegd, inclusief de gegevens van onderzoek naar de versnelde en langetermijnstabiliteit, voor producten die geproduceerd zijn overeenkomstig EU-specificaties. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden ingediend.

6. Alle producten die worden vrijgegeven onder de voorwaarden van de EU-handelsvergunningen, moeten standaard door een gekwalificeerde persoon (QP) worden vrijgegeven; de QP's moeten er met name van overtuigd zijn dat de werkzame bestanddelen worden geproduceerd in overeenstemming met de EU-eisen voor GMP. De verklaring moet worden verstrekt vóór de vrijgifte van de PD-oplossingen op de EU-markt onder de EU-handelsvergunning.

In afwachting van de conclusie van de lopende procedure krachtens artikel 31 moet de houder van de handelsvergunning op alle locaties uitvoering geven aan de uitkomst van de lessen die zijn getrokken uit de bevindingen in Castlebar om een veilige productlevering te garanderen. In het bijzonder

7. moet er een sensitievere kinetische turbidimetrische limulus-amoebocytenlysaatmethode (LAL-methode) voor het testen op endotoxinen worden ingevoerd. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden ingediend.

8. Er moet een volledige beschrijving worden overgelegd van de productie (3.2.P.3) voor alle locaties samen met de kritische beoordeling ervan. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden ingediend.

Er kan vervolgens voor al deze locaties om aanvullende maatregelen worden gevraagd, maar in afwachting van de afronding van de lopende procedure krachtens artikel 31 kunnen deze niet nader worden ingevuld.

Poolse productielocatie

De houder van de handelsvergunning is verantwoordelijk voor het volgende:

1. Voor alle uitgangsmaterialen (inclusief hulpstoffen) moet microbiële standaardmonitoring worden uitgevoerd en het aangewezen verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie moet binnen één week na het besluit van de Commissie worden ingediend.
2. De maximale partijgrootte in Lublin moet worden vastgesteld en de werkelijke validatiegegevens voor deze partijgrootten moeten binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden verstrekt.
3. De specificaties voor de hulpstoffen natriumhydroxide en zoutzuur moeten worden vermeld samen met de resultaten van de analyse. Deze moeten worden verstrekt vóór de vrijgifte van de PD-oplossingen op de EU-markt onder de EU-handelsvergunning.

In afwachting van de conclusie van de lopende procedure krachtens artikel 31 moet de houder van de handelsvergunning op alle locaties uitvoering geven aan de uitkomst van de lessen die zijn getrokken uit de bevindingen in Castlebar om een veilige productlevering te garanderen. In het bijzonder

4. moet er een sensitievere kinetische turbidimetrische limulus-amoebocytenlysaatmethode (LAL-methode) voor het testen op endotoxinen worden ingevoerd. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden ingediend.

5. Er moet een volledige beschrijving worden overgelegd van de productie (3.2.P.3) voor alle locaties samen met de kritische beoordeling ervan. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden ingediend.

Er kan vervolgens voor al deze locaties om aanvullende maatregelen worden gevraagd, maar in afwachting van de afronding van de lopende procedure krachtens artikel 31 kunnen deze niet nader worden ingevuld.

Turkse productielocatie

De houder van de handelsvergunning is verantwoordelijk voor het volgende:

1. Voor watervrije glucose moet de limiettest voor endotoxinen in het geneesmiddelbestanddeel vóór de vrijgifte van de PD-oplossingen op de EU-markt onder de EU-handelsvergunning worden aangescherpt. Ook moeten bijgewerkte analysecertificaten worden overgelegd.
2. Voor alle uitgangsmaterialen (inclusief hulpstoffen) moet microbiële standaardmonitoring worden uitgevoerd en het aangewezen verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie moet binnen één week na het besluit van de Commissie worden ingediend.
3. De huidige minimumnormen voor essentiële procesparameters en limieten, bv. voor eindsterilisatie, moeten worden beoordeeld en verbeterd, overeenkomstig de procescapaciteiten en beste praktijkvoering. De eindsterilisatie moet worden uitgedrukt als een minimale blootstellingstijd aan een minimale temperatuur overeenkomstig de Europese Farmacopee en moet op alle betreffende locaties worden geharmoniseerd. Bijgevolg moeten ook de specificaties voor de biobelasting van de gevulde

verpakkingen worden geharmoniseerd. De sterilisatieprocedure moet opnieuw worden gevalideerd met gebruikmaking van biologische indicatoren overeenkomstig de Europese Farmacopee. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen één week na het besluit van de Commissie worden ingediend.

4. Alle producten die worden vrijgegeven onder de voorwaarden van de EU-handelsvergunningen, moeten standaard door een gekwalificeerde persoon (QP) worden vrijgegeven; de QP's moeten er met name van overtuigd zijn dat de werkzame bestanddelen worden geproduceerd in overeenstemming met de EU-eisen voor GMP. De verklaring moet worden verstrekt vóór de vrijgifte van de PD-oplossingen op de EU-markt onder de EU-handelsvergunning.

In afwachting van de conclusie van de lopende procedure krachtens artikel 31 moet de houder van de handelsvergunning op alle locaties uitvoering geven aan de uitkomst van de lessen die zijn getrokken uit de bevindingen in Castlebar om een veilige productlevering te garanderen. In het bijzonder

5. moet er een sensitievere kinetische turbidimetrische limulus-amoebocytenlysaatmethode (LAL-methode) voor het testen op endotoxinen worden ingevoerd. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden ingediend.

6. Er moet een volledige beschrijving worden overgelegd van de productie (3.2.P.3) voor alle locaties samen met de kritische beoordeling ervan. Een verandermanagementplan, inclusief tijdlijnen voor implementatie, moet binnen drie weken na het besluit van de Commissie worden ingediend.

Er kan vervolgens voor al deze locaties om aanvullende maatregelen worden gevraagd, maar in afwachting van de afronding van de lopende procedure krachtens artikel 31 kunnen deze niet nader worden ingevuld.