

## **Bijlage IV**

**Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen**

## Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde instanties van de lidstaat/lidstaten of de rapporterende lidstaat/lidstaten, indien van toepassing, zullen er op toezien dat de houder(s) van een vergunning voor het in de handel brengen voldoet/voldoen aan de volgende voorwaarden:

<b>Voorwaarden</b>	<b>Datum</b>
<p>De houder(s) van een vergunning voor het in de handel brengen moet(en) twee gerandomiseerde klinische fase IV-proeven (RCT's) met een gepaste controle en klinisch betekenisvolle eindpunten uitvoeren om de werkzaamheid en veiligheid in de perioperatieve setting en bij trauma aan te tonen.</p> <p>Het primaire samengestelde eindpunt is sterfte binnen 90 dagen en nierfalen binnen 90 dagen.</p> <p>De secundaire eindpunten zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grote perioperatieve complicaties (bijv. infecties, bloedingen, anastomose-insufficiëntie, aantal heroperaties, diagnose van longoedeem);</li> <li>- hemodynamische stabilisatie in verhouding tot de dosis (bijv. hartfrequentie, gemiddelde arteriële druk, centrale veneuze druk, centrale veneuze zuurstofsaturatie, serumlactaatspiegel, basenverschot en urineproductie);</li> <li>- verblijfsduur, ziektecijfer, stolling, ontsteking, ziekenhuissterfte;</li> <li>- bepaling van creatinine (GFR).</li> </ul> <p>1/ Het protocol van de onderzoeken moet worden ingediend bij de nationale bevoegde instanties</p> <p>2/ Definitieve onderzoeksverslagen vóór:</p>	<p>1/ Binnen 6 maanden na het besluit van de Europese Commissie</p> <p>2/ Eind 2016</p>
<p>De houder(s) van een vergunning voor het in de handel brengen moet(en) een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing uitvoeren in verscheidene lidstaten ter beoordeling van de effectiviteit van de genomen risicobeperkende maatregelen. Onderzoeksprotocol vóór:</p> <p>Definitief onderzoeksverslag vóór:</p>	<p>Binnen 6 maanden na het besluit van de Europese Commissie</p> <p>Binnen 24 maanden na goedkeuring van het protocol</p>
<p>De houder(s) van een vergunning voor het in de handel brengen moet(en) de kernelementen (waaronder het protocol van DUS, protocol van de RCT's) van een risicobeheerplan in EU-format indienen.</p>	<p>Binnen 6 maanden na het besluit van de Europese Commissie</p>
<p>Verspreiding van DHPC-brief volgens het communicatieplan en de voorwaarden zoals overeengekomen met het PRAC.</p>	<p>Binnen 1 week na bepaling van het standpunt van de CMDh</p>