

Bilaga IV

Villkor för godkännande för försäljning

Följande villkor (identifierade nedan efter anläggning) ska uppfyllas av innehavaren av godkännande för försäljning.

CHMP anser det vara av yttersta vikt att behålla samordningen av granskningen av de förhållanden som för närvarande identifierats på anläggningarna i Kanada, Polen och Turkiet. En harmoniserad europeisk strategi för leverans har funnits sedan identifieringen av problemet vid Castlebar, och förfarandet enligt artikel 31 kommer att pågå i avvaktan på lösningen på de kvarstående problemen. Nuvarande yttrande är det första i en rad av sammankopplade yttranden, som senare kan leda till ytterligare åtgärder som begärs för de anläggningar som omfattas av det aktuella yttrandet. CHMP:s samordnade granskning av förhållandena kommer att möjliggöra lämpliga samstämmiga justeringar med minimal inverkan på leverans av PD-vätskor till EU-marknaden. Därför ska data angående följande förhållanden lämnas in och granskas av CHMP.

Produktionsanläggning i Kanada

Innehavaren av godkännande för försäljning ska ta itu med följande:

1. Alla läkemedelssubstanser ska stödjas av masterfiler för den aktiva substansen eller lämpliga data och uppfylla kraven i den europeiska farmakopén (Ph. Eur.).

Leverantörerna av de aktiva substanser som anges nedan har inte tidigare använts för EU-produkter och masterfiler för den aktiva substansen (ASMF) eller motsvarande datapaket ska lämnas in för dessa leverantörer. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom en vecka efter kommissionens beslut. Dessutom ska de, om det är relevant, testas och visas uppfylla kraven i den europeiska farmakopén (Ph. Eur.) innan PD-vätskorna frisläpps på EU-marknaden i enlighet med godkännandet för försäljning i EU.

I synnerhet:

- dextrosmonohydrat
- natriumklorid
- natrium S-laktat

2. Hjälppämnen vatten för injektionsvätskor och natriumhydroxid kontrolleras i enlighet med den amerikanska farmakopén. Dessa ska testas och resultaten lämnas in för att visa att de uppfyller kraven i den europeiska farmakopén innan PD-vätskorna frisläpps på EU-marknaden i enlighet med godkännandet för försäljning i EU.

3. Nuvarande minimistandarder för kritiska processparametrar och processgränser, t.ex. för slutsterilisering, ska ses över och förbättras i enlighet med processförmåga och bästa praxis. Slutsterilisering måste uttryckas som kortaste exponeringstid för en lägsta temperatur i enlighet med den europeiska farmakopén och ska harmoniseras på alla berörda anläggningar. Följaktligen ska även specifikationer för de fyllda behållarnas renhetsgrad (bioburden) harmoniseras. Steriliseringsprocessen ska valideras på nytt med hjälp av biologiska indikatorer enligt den europeiska farmakopén. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom en vecka efter kommissionens beslut.

4. Mikrobiell rutinkontroll av alla utgångsmaterial (inklusive hjälppämnen) ska ske och lämplig ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom en vecka efter kommissionens beslut.

5. Stabilitetsdata, omfattande långsiktiga och påskyndade, för produkter som produceras i enlighet med EU:s specifikationer ska tillhandahållas. En lämplig ändringshanteringsplan ska lämnas in inom tre veckor efter kommissionens beslut.

6. Publicerade standardkvalitetsprinciper ska gälla alla produkter som frisläpps enligt villkoren för godkännanden för försäljning i EU. I synnerhet måste kvalitetsprinciperna uppfyllas när det gäller att de aktiva substanserna tillverkas i enlighet med kraven för god tillverkningssed i EU. Deklarationen ska tillhandahållas innan PD-vätskorna frisläpps på EU-marknaden i enlighet med godkännandet för försäljning i EU.

I avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31 ska innehavaren av godkännande för försäljning implementera slutsatserna av lärdomarna från fynden på Castlebar på alla sina anläggningar för att säkerställa säker produktleverans. I synnerhet:

7. En känsligare kinetisk turbidimetrisk Limulus-amöbocytylstat (LAL)-metod för endotoxintestning ska införas. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom tre veckor efter kommissionens beslut.

8. Den fullständiga tillverkningsbeskrivningen (3.2.P.3) för alla anläggningar tillsammans med dess kritiska granskning ska lämnas in. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom tre veckor efter kommissionens beslut.

Ytterligare åtgärder kan begäras senare för alla anläggningar, men i avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31 kan dessa inte identifieras.

Produktionsanläggning i Polen

Innehavaren av godkännande för försäljning ska ta itu med följande:

1. Mikrobiell rutinkontroll av alla utgångsmaterial (inklusive hjälpämnen) ska ske och lämplig ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom en vecka efter kommissionens beslut.

2. Den maximala storleken på tillverkningsbatcher vid Lublin ska anges och faktiska valideringsdata för dessa batchstorlekar ska tillhandahållas inom tre veckor efter kommissionens beslut.

3. Specifikationer för hjälpämnenas natriumhydroxid och saltsyra ska anges tillsammans med analysresultaten. Dessa ska lämnas in innan PD-vätskorna frisläpps på EU-marknaden i enlighet med godkännandet för försäljning i EU.

I avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31 ska innehavaren av godkännande för försäljning implementera slutsatserna av lärdomarna från fynden på Castlebar på alla sina anläggningar för att säkerställa säker produktleverans. I synnerhet:

4. En känsligare kinetisk turbidimetrisk Limulus-amöbocytylstat (LAL)-metod för endotoxintestning ska införas. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom tre veckor efter kommissionens beslut.

5. Den fullständiga tillverkningsbeskrivningen (3.2.P.3) för alla anläggningar tillsammans med dess kritiska granskning ska lämnas in. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in senast inom tre veckor efter kommissionens beslut.

Ytterligare åtgärder kan begäras senare för alla anläggningar, men i avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31 kan dessa inte identifieras.

Produktionsanläggning i Turkiet

Innehavaren av godkännande för försäljning ska ta itu med följande:

1. När det gäller vattenfritt glukos ska gränsvärdestestet för endotoxin i läkemedelssubstansen skärpas innan PD-vätskorna frisläpps på EU-marknaden i enlighet med godkännandet för försäljning i EU. Uppdaterade analysintyg ska också tillhandahållas.

2. Mikrobiell rutinkontroll av alla utgångsmaterial (inklusive hjälpämnen) ska ske och lämplig ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom en vecka efter kommissionens beslut.

3. Nuvarande minimistandarder för kritiska processparametrar och processgränser, t.ex. för slutsterilisering, ska ses över och förbättras i enlighet med processförmåga och bästa praxis. Slutsterilisering måste uttryckas som kortaste exponeringstid för en lägsta temperatur i enlighet med den europeiska farmakopén och ska harmoniseras på alla berörda anläggningar. Följaktligen ska även specifikationer för de fyllda behållarnas renhetsgrad (bioburden) harmoniseras. Steriliseringsprocessen ska valideras på nytt med hjälp av biologiska indikatorer enligt den europeiska farmakopén. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom en vecka efter kommissionens beslut.

4. Publicerade standardkvalitetsprinciper ska gälla alla produkter som frisläpps enligt villkoren för godkännanden för försäljning i EU. I synnerhet måste kvalitetsprinciperna uppfyllas när det gäller att de aktiva substanserna tillverkas i enlighet med kraven för god tillverkningssed i EU. Deklarationen ska tillhandahållas innan PD-vätskorna frisläpps på EU-marknaden i enlighet med godkännandet för försäljning i EU.

I avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31 ska innehavaren av godkännande för försäljning implementera slutsatserna av lärdomarna från fynden på Castlebar på alla sina anläggningar för att säkerställa säker produktleverans. I synnerhet:

5. En känsligare kinetisk turbidimetrisk Limulus-amöbocytylstat (LAL)-metod för endotoxintestning ska införas. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in inom tre veckor efter kommissionens beslut.

6. Den fullständiga tillverkningsbeskrivningen (3.2.P.3) för alla anläggningar tillsammans med dess kritiska granskning ska lämnas in. En ändringshanteringsplan, omfattande tidsramar för genomförande, ska lämnas in senast inom tre veckor efter kommissionens beslut.

Ytterligare åtgärder kan begäras senare för alla anläggningar, men i avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31 kan dessa inte identifieras.