

Приложение II

**Научни заключения и основания за добавянето на три нови
производствени места към разрешенията за употреба и изменение на
кратките характеристики на продукта и листовките, представени от ЕМА**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка относно включването на допълнителни места в съществуващите лицензи на диализните разтвори (Dianeal, Extraneal и Nutrineal), произведени от групата компании Baxter и свързани с тях компании (вж. Приложение I)

Европейската комисия (ЕК) започва процедура по сезиране по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, след доклади за липсващи в спецификациите резултати за ендотоксини в диализните разтвори, произведени в Кастелбар, от групата компании Baxter и свързани с тях компании.

В частност, от тази процедура са засегнати перитонеалните диализи (PD) Dianeal, Extraneal и Nutrineal. Като се взема предвид жизненоважното значение на тези лекарствени продукти, незасегнатите партии перитонеални диализи трябва да бъдат предоставени за пациентите в ЕС във възможно най-кратки срокове и по тази причина се търсят алтернативи. От гледна точка на тежките ограничения в снабдяването с Dianeal, Extraneal и Nutrineal, и рискът от преминаването на пациентите на алтернативни разтвори за перитонеална диализа или на алтернативни терапии, CHMP приема, че трябва да бъде даден приоритет на употребата на сходни продукти, произведени от Baxter в алтернативни места на производство извън ЕИП (Европейско икономическо пространство). Така тези диализни разтвори са внесени от Канада, Сингапур, Турция и САЩ. За да бъдат посрещнати нуждите от снабдяване, безпрецедентният внос на разтвори за перитонеална диализа от Канада, Турция и САЩ се увеличава. Сингапурската производствена станция е използвана само веднъж и вече не се счита за алтернатива.

Като се има предвид вероятността за продължителна употреба на нелицензирани (вносни) разтвори за перитонеална диализа на европейския пазар и да бъде осигурено непрекъснато снабдяване с лицензирани лекарствени продукти в ЕС, необходимите пакети данни за подкрепа на включването на допълнителни производствени места са изпратени в рамките на настоящата процедура по сезиране по член 31.

Подадени са наличните данни в подкрепа на включването на местата, от които продуктите се внасят понастоящем (Канада, Турция и САЩ) в съществуващите разрешения за употреба на разтворите за перитонеална диализа. Необходимите пакети данни в подкрепа на включването на още едно допълнително производствено място, разположено в Европа (Полша), също са изпратени. В светлината на настоящата несигурност относно първопричината на проблема и бъдещото възстановяване на снабдяването от Кастелбар, добавянето на производствени места към разрешенията за употреба цели да облекчи бъдещи проблеми със снабдяването, възникващи от разтворите за перитонеална диализа в Европа, като се гарантира наличието на достатъчно количество разтвори за ПД.

CHMP преразглежда наличните данни за всяко от четирите места, за които става въпрос. На този етап от процедурата по преразглеждане по член 31 са налични достатъчно данни, за да се препоръчат промени в разрешенията за употреба, състоящи се във включването на Канада, Полша и Турция като допълнителни производствени места, като не са установени съществени проблеми с качеството на тези места. Понастоящем, наличната информация за производственото място в САЩ е недостатъчна, за да се направи заключение за нейното включване, като се очаква резултатът от скорошна проверка, проведена там. Освен това, становището по производственото място в Кастелбар не може да бъде завършено на този етап, тъй като има още въпроси за решаване от страна на притежателя на разрешението за употреба.

Разглеждането на проблемите, установени в Кастелбар, заедно с прекъсването на снабдяването от това място, води до нуждата да се разрешат допълнителни производствени места, за да се осигури снабдяването с разтвори за перитонеална диализа в Европа. Докато данните за завършване на настоящия член 31 не са налични, се следва поетапен подход за оценката, водещ до приемането на съответни становища от CHMP.

Следователно, без предубеждение по текущата процедура по член 31, CHMP е на мнение, че е налице достатъчно информация, за да издаде първо становище по тази процедура по член 31, като препоръчва добавянето на производствените места в Канада, Полша и Турция, към съществуващите разрешения за употреба на разтворите за перитонеална диализа, обект на условията, изложени в Приложение IV. Като цяло трябва да се има предвид следното:

- Всички лекарствени вещества трябва да бъдат придружени от основната документация на активното вещество или подходящи съответни данни и да бъдат в съответствие с изискванията на Европейската фармакопея.

- Всички изходни материали (включително помощните вещества) трябва да бъдат обект на задоволителен, рутинен контрол за микробно замърсяване и освен ако не е неоправдано, изследване за ендотоксин.

- Водата за инжекции и другите помощни вещества, където присъстват, трябва напълно да съответстват на изискванията на Европейската фармакопея.

- Настоящите минимални стандарти за критичните параметри на процеса и неговите граници т.е. за крайна стерилизация, трябва да бъдат разгледани и подобрени, в съответствие с възможностите на процеса и най-добрата практика. Крайната стерилизация трябва да бъде извършвана като минимално време на излагане на минимална температура, както е според Европейската фармакопея, и трябва да бъде хармонизирана във всички засегнати места. Впоследствие спецификациите за биотовар на пълните контейнери също трябва да бъдат хармонизирани. Процесът на стерилизация трябва да бъде повторно валидиран, като се използват биологични индикатори в съответствие с Европейската фармакопея.

Стандартното отпускане от квалифициран персонал (QP) трябва да се прилага към всички продукти, отпуснати според условията на разрешенията за употреба на ЕС, в частност квалифицираният персонал трябва да е спокоен, че активните вещества са произведени в съответствие с изискванията на ЕС за добрата производствена практика.

Като се изчаква заключението от текущия член 31, се очаква, че ПРУ ще въведе във всички свои производствени места резултата от уроците, научени от разкритията в Кастелбар, за да осигури безопасно снабдяване с продукти. Трябва да бъде предприето въвеждане на по-чувствителен кинетичен, турбидиметричен метод с лизат от амебацити на рачето от род *Limulus* (LAL) за изследване за ендотоксин и повторно подаване на пълното описание на производствените процеси за всички места, заедно с критичен преглед на това описание. Може да бъдат изискани допълнителни мерки от тези производствени места, но докато се изчаква заключение по текущата процедура по член 31, последните не могат да бъдат определени.

СНМР счита за изключително важно да се поддържа координацията на разглеждането на условията, определени понастоящем за местата в Канада, Полша и Турция. Предприет е хармонизиран подход по отношение на снабдяването, тъй като продължава установяването на опасенията в Кастелбар и провеждането на процедурата по член 31, като се изчаква разрешение на неуредените въпроси. Настоящото становище е първото от серия обвързани становища, които могат да доведат впоследствие до изискването на допълнителни мерки за местата, обект на настоящото становище. Съгласуваното от СНМР преразглеждане на условията ще позволи подходящите хармонизиращи корекции с минимално въздействие върху снабдяването на пазара в ЕС с разтвори за перитонеална диализа.

Основания за добавянето на три нови производствени места към разрешенията за употреба и изменение на кратките характеристики на продукта и листовките

Като се има предвид, че

- СМНР взема предвид сезирането по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за диализни разтвори, произведени в Кастелбар, от групата компании Baxter и свързани с тях компании.
- Разглеждането на установените в Кастелбар проблеми е текущо и разтвори за перитонеална диализа не се пускат в продажба от този завод, който е основният доставчик за Европа на притежателя на разрешението за употреба.
- Незасегнатите партии от разтворите за перитонеална диализа трябва да бъдат предоставени на пациентите в ЕС, във възможно най-кратки срокове и по този начин се дава приоритет на алтернативни разтвори за перитонеална диализа, произведени от Baxter в алтернативни производствени места извън ЕИП (Европейското икономическо пространство).
- СМНР е на мнение, че са налични достатъчно данни за качеството, за да препоръча включването на производствените места, разположени в Канада, Полша и Турция, към съществуващите разрешения за употреба на разтвори за перитонеална диализа.

СМНР препоръчва промяната в условията на разрешенията за употреба, засягащи добавянето на три производствени места (Канада, Турция и Полша) и за които съответните допълнения към точките от кратките характеристики на продукта и листовките са изложени в Приложение III за диализни разтвори, произведени от групата компании на Baxter и свързани с тях компании (вж. Приложение I). Условията, засягащи разрешенията за употреба са изложени в Приложение IV на становището.