

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění přidání výrobního místa k rozhodnutí
o registraci a potřebných úprav v souhrnech údajů o přípravku a příbalových
informacích předkládané agenturou EMA**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení ohledně začlenění dalšího výrobního místa do stávajících rozhodnutí o registraci pro roztoky k dialýze (Dianeal, PD4 a Extraneal) vyráběné skupinou společností Baxter a přidruženými společnostmi (viz příloha I)

Evropská komise zahájila postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, poté co byly v roztocích k dialýze vyráběných skupinou společností Baxter a přidruženými společnostmi v Castlebaru hlášeny výsledky pro endotoxiny, které nesplňovaly specifikace.

Tento postup se týkal zejména přípravků k peritoneální dialýze Dianeal, Extraneal a Nutrineal. Vzhledem k tomu, že se jedná o velmi důležité léčivé přípravky, musely se pacientům v celé EU poskytnout v co nejkratším časovém rámci nekontaminované šarže roztoků k peritoneální dialýze, a hledaly se proto alternativy. S ohledem na závažná omezení zásob přípravků Dianeal, Extraneal a Nutrineal a na riziko plynoucí z převedení pacientů na alternativní roztoky k peritoneální dialýze nebo terapie, výbor CHMP usoudil, že by se mělo upřednostnit použití srovnatelných přípravků vyráběných společnostmi Baxter na alternativních výrobních místech mimo EHP (Evropský hospodářský prostor). Tyto roztoky k dialýze proto byly dovezeny z Kanady, Singapuru, Turecka a USA. Aby se splnily požadavky kladené na zásoby, zvýšil se tento zcela nový dovoz roztoků k peritoneální dialýze z Kanady, Turecka a USA. Singapurský výrobní podnik byl použit pouze jednou a poté se již nepovažoval za alternativu.

Při zvážení pravděpodobnosti dlouhodobého užívání velkého množství neregistrovaných (dovážených) roztoků k peritoneální dialýze na trhu EU a za účelem zajištění nepřetržité dodávky schválených léčivých přípravků do EU byly v rámci probíhajícího postupu přezkoumání podle článku 31 urychleně předloženy nezbytné soubory údajů na podporu začlenění dalších výrobních míst.

Byly předloženy dostupné údaje na podporu začlenění míst, ze kterých se v současnosti přípravky dovážejí (Kanada, Turecko a USA), do stávajících rozhodnutí o registraci pro tyto roztoky k peritoneální dialýze. Také byly urychleně předloženy nezbytné soubory údajů na podporu začlenění jednoho dalšího výrobního místa nacházejícího se v Evropě (Polsko), které by mělo v nejbližší době zahájit plný provoz. S ohledem na současnou nejistotu panující ohledně hlavních příčin problému a budoucího obnovení dodávek z Castlebaru mělo přidání výrobních míst do rozhodnutí o registraci za cíl zmírnit budoucí problémy se zásobami roztoků k peritoneální dialýze v Evropě a zajistit, aby byl k dispozici dostatek těchto roztoků.

Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje pro každé dotčené místo. V dubnu 2011 dospěl výbor k názoru, že pro vydání prvního stanoviska, které se týká postupu podle článku 31 a doporučení začlenění výrobních míst v Kanadě, Polsku a Turecku do stávajících rozhodnutí o registraci pro roztoky k peritoneální dialýze, jsou k dispozici dostatečné údaje. Odpovídající rozhodnutí Komise bylo vydáno dne 12. května 2011.

V této fázi postupu podle článku 31 je k dispozici dostatek údajů k doporučení změny rozhodnutí o registraci, která se týká začlenění místa soustředěného v USA jako dalšího výrobního místa, neboť zde nebyly zjištěny žádné závažnější problémy týkající se kvality. Stanovisko ohledně výrobního místa v Castlebaru nelze v této fázi postupu vydat vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci musí objasnit některé otázky.

Přezkum záležitostí zjištěných na výrobním místě Castlebar a přerušení dodávek z tohoto místa vedly k potřebě schválit další výrobní místa, aby se zajistila dodávka roztoků k peritoneální dialýze v Evropě. Poněvadž nejsou dostupné veškeré údaje k dokončení probíhajícího postupu podle článku 31, provádí se postupné hodnocení, v důsledku čehož výbor CHMP přijímá stanoviska postupně.

Proto, aniž je dotčen probíhající postup podle článku 31, výbor CHMP usuzuje, že jsou k dispozici dostatečné informace pro vydání druhého stanoviska v tomto postupu podle článku 31, které doporučuje přidat výrobní místo v USA do příslušných rozhodnutí o registraci pro roztoky k peritoneální dialýze pod podmínkou, že jsou splněny podmínky uvedené v příloze IV. Celkově je třeba vzít v úvahu tyto skutečnosti:

- Všechny léčivé látky by měly být podpořeny základními dokumenty o léčivé látce nebo vhodnými údaji a měly by splňovat požadavky Evropského lékopisu.
- Všechny výchozí materiály (včetně pomocných látek) by měly projít uspokojivou rutinní kontrolou mikrobiální kontaminace a, vyjma zdůvodněných případů, testováním na přítomnost endotoxinů.
- Voda na injekce a další pomocné látky by měly případně plně vyhovovat požadavkům Evropského lékopisu.

-Stávající minimální standardy pro kritické parametry postupu a limitní hodnoty, např. pro sterilizaci v konečném obalu, by se měly přezkoumat a zlepšit v souladu s možnostmi postupu a osvědčenými postupy. Sterilizace v konečném obalu musí být vyjádřena jako minimální čas expozice nejmenší teplotě podle Evropského lékopisu a měla by být na všech zúčastněných místech sjednocena. Následně by se měly také sjednotit specifikace biologické zátěže naplněných obalů. Postup sterilizace by se měl znovu ověřit s použitím biologických indikátorů, jak vyžaduje Evropský lékopis.

Pro všechny přípravky uvolňované za podmínek rozhodnutí o registraci v EU by se mělo uplatňovat uvolnění kvalifikovanou osobou. Kvalifikované osoby musí být zejména přesvědčeny, že jsou léčivé látky vyráběny v souladu s požadavky správné výrobní praxe EU.

Během očekávání závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 se předpokládá, že držitel rozhodnutí o registraci zavede na všech svých výrobních místech opatření, ke kterým dospěl na základě nálezů v Castlebaru, aby zajistil bezpečnou dodávku přípravku. Proto by se měla zavést citlivější kinetická turbidimetrická metoda Limulus Amebocyte Lysate (LAL) na testování přítomnosti endotoxinů a měl by se znovu předložit úplný popis výrobních postupů na všech výrobních místech spolu s kritickým zhodnocením. Následně mohou být požadována další opatření pro tato výrobní místa, avšak až do vyvození závěru právě probíhajícího postupu podle článku 31 nelze tato opatření stanovit.

Výbor CHMP považuje za velice důležité, aby se zachovala koordinace při přezkoumávání nyní stanovených podmínek pro výrobní místo v USA. Od okamžiku zjištění znepokojivé skutečnosti v Castlebaru byl zaveden sjednocený evropský přístup a nadále pokračuje postup podle článku 31, v rámci kterého se očekává rozhodnutí týkající se nevyřešených otázek. Současné stanovisko je druhým ze série vzájemně souvisejících stanovisek, která mohou následně vést k dalším opatřením požadovaným pro výrobní místo, jehož se současné stanovisko týká. Koordinovaný přezkum podmínek výborem CHMP umožní provést vhodné jednotné úpravy s minimálním dopadem na dodávku roztoků k peritoneální dialýze na trh EU.

Zdůvodnění přidání dalšího výrobního místa do rozhodnutí o registraci a potřebných úprav v souhrnech údajů o přípravku a příbalových informacích

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP vzal v potaz postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, pro roztoky k dialýze vyráběné skupinou společností Baxter a přidruženými společnostmi v Castlebaru,
- přezkum záležitostí zjištěných v Castlebaru právě probíhá a roztoky k peritoneální dialýze nejsou z tohoto výrobního podniku, který je hlavním dodavatelem pro držitele rozhodnutí o registraci v Evropě, propouštěny,
- bylo zapotřebí poskytnout pacientům v celé EU v co nejkratším časovém rámci nekontaminované šarže roztoků k peritoneální dialýze, a proto byly upřednostněny alternativní roztoky k peritoneální dialýze vyráběné společností Baxter na alternativních výrobních místech mimo EHP (Evropský hospodářský prostor),
- výbor CHMP soudí, že jsou k dispozici dostatečné údaje o kvalitě, aby bylo možno doporučit začlenění výrobního místa nacházejícího se v USA do stávajících rozhodnutí o registraci pro roztoky k peritoneální dialýze,

výbor CHMP doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro roztoky k dialýze vyráběné skupinou společností Baxter a přidruženými společnostmi v Castlebaru (viz příloha I) ve smyslu přidání výrobního místa nacházejícího se v USA. Příslušné změny oddílů souhrnů údajů o přípravku a příbalových informací jsou uvedeny v příloze III. Podmínky týkající se rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV tohoto stanoviska.