

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Aufnahme von drei Produktionsstätten in die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung der Aufnahme zusätzlicher Produktionsstätten in die bestehenden Zulassungen von Dialyselösungen (Dianeal, Extraneal und Nutrineal), die von der Unternehmensgruppe Baxter und zugehörigen Unternehmen hergestellt werden (siehe Anhang I)

Nach Berichten über nicht spezifikationskonforme Ergebnisse für Endotoxine in Dialyselösungen, die in Castlebar von der Unternehmensgruppe Baxter und zugehörigen Unternehmen hergestellt werden, wurde von der Europäischen Kommission ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung eingeleitet.

Dieses Verfahren betrifft die Peritonealdialyselösungen (PD-Lösungen) Dianeal, Extraneal und Nutrineal. Unter Berücksichtigung der kritischen Bedeutung dieser Arzneimittel mussten innerhalb kürzester Zeit nicht betroffene Chargen von PD-Lösungen für Patienten in der EU zur Verfügung gestellt werden, weshalb nach Alternativen gesucht wurde. Angesichts ernster Versorgungsgengänge bei Dianeal, Extraneal und Nutrineal sowie der Risiken bei der Umstellung von Patienten auf andere PD-Lösungen oder -Therapien sollten nach Ansicht des CHMP vorrangig vergleichbare Produkte verwendet werden, die von Baxter in anderen Produktionsstätten außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) hergestellt werden. Diese Dialyselösungen wurden daher aus Kanada, Singapur, der Türkei und den Vereinigten Staaten eingeführt. Um den Bedarf zu decken, stieg die zuvor nicht erfolgte Einfuhr von PD-Lösungen aus Kanada, der Türkei und den Vereinigten Staaten. Die Produktionsstätte in Singapur wurde nur einmal herangezogen und dann nicht mehr als Alternative betrachtet.

In Anbetracht der Wahrscheinlichkeit der längeren Anwendung großer Mengen von nicht zugelassenen (importierten) PD-Lösungen auf dem EU-Markt und um die unterbrechungsfreie Lieferung zugelassener Arzneimittel in die EU sicherzustellen, wurden die erforderlichen Datenpakete, um die Aufnahme zusätzlicher Produktionsstätten zu belegen, im Rahmen des laufenden Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 beschleunigt angefordert.

Die verfügbaren Daten, um die Aufnahme von Produktionsstätten, aus denen zurzeit Produkte importiert werden (Kanada, Türkei und Vereinigte Staaten), in die bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen von PD-Lösungen zu belegen, wurden eingereicht. Die erforderlichen Datenpakete zur Stützung der Aufnahme einer zusätzlichen Produktionsstätte in Europa (Polen), die bald voll betriebsbereit sein wird, wurden ebenfalls beschleunigt vorgelegt. In Anbetracht der derzeitigen Unsicherheit über die Grundursache und die zukünftige Wiederaufnahme der Lieferungen aus Castlebar zielte die Aufnahme zusätzlicher Produktionsstätten in die Genehmigungen für das Inverkehrbringen darauf ab, zukünftige Versorgungsprobleme bei PD-Lösungen in Europa zu entschärfen und sicherzustellen, dass genügend PD-Lösungen zur Verfügung stehen.

Der CHMP prüfte alle verfügbaren Daten für jede der vier betroffenen Produktionsstätten. In dieser Phase des Prüfungsverfahrens gemäß Artikel 31 liegen genügend Daten vor, um die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zur Aufnahme von Produktionsstätten in Kanada, Polen und der Türkei als zusätzliche Produktionsstätten zu empfehlen, da keine wesentlichen Qualitätsbedenken in diesen Produktionsstätten identifiziert wurden. Die für die Produktionsstätte in den Vereinigten Staaten verfügbaren Daten reichen zurzeit nicht aus, um eine Entscheidung über die Aufnahme dieser Betriebsstätte zu treffen, solange das Ergebnis einer kürzlich durchgeföhrten Inspektion in dieser Betriebsstätte noch nicht vorliegt. Darüber hinaus kann das Gutachten über die Produktionsstätte in Castlebar derzeit nicht abgeschlossen werden, da vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen noch offene Fragen zu klären sind.

Die Überprüfung der in Castlebar festgestellten Probleme und die Aussetzung der Lieferungen aus dieser Produktionsstätte führten zu der Notwendigkeit, zusätzliche Produktionsstätten zu genehmigen, um die Versorgung mit PD-Lösungen in Europa sicherzustellen. Da noch nicht alle Daten vorliegen, um das laufende Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 abzuschließen, wird die Bewertung schrittweise durchgeführt. Dies hat zur Folge, dass der CHMP mehrere, aufeinander folgende Gutachten erstellt.

Deshalb ist der CHMP unbeschadet des laufenden Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 der Ansicht, dass genügend Informationen vorliegen, um ein erstes Gutachten zu diesem Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 abzugeben, das die Aufnahme von Produktionsstätten in Kanada, Polen und der Türkei in die bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen von PD-Lösungen unter den in Anhang IV dargelegten Bedingungen empfiehlt. Insgesamt sollte Folgendes berücksichtigt werden:

- Alle Arzneistoffe sind durch Active Substance Master Files oder entsprechende Daten zu belegen und müssen Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) erfüllen.
- Alle Ausgangsstoffe (einschließlich der Hilfsstoffe) sind einer zufriedenstellenden Routinekontrolle auf mikrobielle Kontamination und, soweit gerechtfertigt, Endotoxintests zu unterziehen.
- Wasser für Injektionszwecke und andere Hilfsstoffe müssen, soweit zutreffend, in vollem Umfang den Anforderungen der Ph. Eur.-Monographie entsprechen.
- Die aktuellen Mindeststandards für kritische Prozessparameter und Grenzwerte, wie z. B. für die terminale Sterilisation, sind zu überprüfen und sollten in Übereinstimmung mit den Prozessfähigkeiten und der bewährten Praxis verbessert werden. Die terminale Sterilisation ist als Mindestexpositionszeit bei einer Mindesttemperatur gemäß Ph. Eur. anzugeben und sollte an allen betroffenen Produktionsstätten harmonisiert werden. Daher sollten auch die Spezifikationen für die Keimbelastung der abgefüllten Behältnisse harmonisiert werden.
Der Sterilisationsprozess ist mit biologischen Indikatoren gemäß Ph. Eur. zu revalidieren.

Die normale Freigabe durch eine sachkundige Person (QP) soll für alle Produkte gelten, die gemäß den Bedingungen der EU-Genehmigungen für das Inverkehrbringen freigegeben werden. Die sachkundigen Personen müssen insbesondere bestätigen, dass die Wirkstoffe in Übereinstimmung mit den EU-GMP-Anforderungen hergestellt werden.

Bis zum Abschluss des laufenden Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 wird erwartet, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die aus den Befunden in Castlebar gewonnenen Erkenntnisse in allen seinen Produktionsstätten umsetzt, um eine sichere Produktversorgung zu gewährleisten. So sollte eine empfindlichere kinetische turbidimetrische Limulus-Amöbozyten-Lysat-(LAL-)Methode für Endotoxin-Tests eingeführt und die vollständige Beschreibung der Herstellungsprozesse für alle Produktionsstätten zusammen mit einer kritischen Überprüfung erneut eingereicht werden. Zusätzliche Maßnahmen, die jedoch erst nach Abschluss des laufenden Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 identifizierbar sind, können später für diese Produktionsstätten gefordert werden.

Der CHMP hält es für äußerst wichtig, die Überprüfung der gegenwärtig identifizierten Bedingungen für die Produktionsstätten in Kanada, Polen und der Türkei weiterhin zu koordinieren. Eine harmonisierte europäische Vorgehensweise zur Sicherstellung der Versorgung wird seit der Feststellung der Probleme in Castlebar praktiziert, und das Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 läuft weiter, bis die bestehenden Probleme beseitigt sind. Das vorliegende Gutachten ist das erste einer Reihe von miteinander verbundenen Gutachten, die später dazu führen können, dass zusätzliche Maßnahmen für die Produktionsstätten, die Gegenstand des aktuellen Gutachtens sind, gefordert werden. Die koordinierte Überprüfung der Bedingungen durch den CHMP wird die angemessenen harmonisierten Anpassungen mit minimalen Auswirkungen auf die Versorgung mit PD-Lösungen auf dem EU-Markt ermöglichen.

Begründung für die Aufnahme von drei Produktionsstätten in die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Dialyselösungen, die in Castlebar von der Unternehmensgruppe Baxter und zugehörigen Unternehmen hergestellt werden.
- Die Überprüfung der in Castlebar festgestellten Probleme läuft, und es werden keine Peritonealdialyselösungen aus dieser Produktionsstätte, die der Hauptlieferant des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Europa ist, freigegeben.
- Innerhalb kürzester Zeit mussten nicht betroffene Chargen von Peritonealdialyselösungen für die Patienten in der EU zur Verfügung stehen, weshalb anderen PD-Lösungen, die von Baxter in anderen Produktionsstätten außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) hergestellt werden, Vorrang eingeräumt wurde.
- Nach Auffassung des CHMP liegen genügend Qualitätsdaten vor, um die Aufnahme von Produktionsstätten in Kanada, Polen und der Türkei in die bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Peritonealdialyselösungen zu empfehlen.

empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen betreffend die Aufnahme von drei Produktionsstätten (in Kanada, der Türkei und Polen) für Dialyselösungen, die von der Unternehmensgruppe Baxter und zugehörigen Unternehmen hergestellt werden (siehe Anhang I). Die relevanten Änderungen der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen sind in Anhang III enthalten. Die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV des Gutachtens dargelegt.