

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a inclusão de uma fábrica adicional nas autorizações de introdução no mercado e para a alteração dos resumos das características do medicamento e dos folhetos informativos apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo das conclusões científicas relativas à inclusão de uma fábrica adicional nas autorizações de introdução no mercado de soluções de diálise (Dianeal, PD4 e Extraneal) produzidas pela Baxter e empresas associadas (ver Anexo I)

Na sequência da denúncia de níveis de endotoxinas fora das especificações em soluções de diálise produzidas em Castlebar pela Baxter e empresas associadas, a Comissão Europeia iniciou um procedimento de consulta ao abrigo do artigo n.º 31 da Directiva 2001/83/CE alterada. Foram especificamente abrangidas por esta consulta as soluções de diálise peritoneal (DP) Dianeal, Extraneal e Nutrineal. Tendo em conta a natureza crucial destes medicamentos, afigurou-se fundamental disponibilizar o mais rapidamente possível os lotes não afectados de soluções de DP aos doentes na UE, motivo pelo qual foram analisadas as opções existentes. Atendendo às graves limitações no fornecimento de Dianeal, Extraneal e Nutrineal, e ao risco para os doentes da utilização de terapêuticas ou soluções de DP alternativas, o CHMP considerou prioritária a utilização de medicamentos comparáveis produzidos pela Baxter noutras fábricas fora do EEE (Espaço Económico Europeu). Assim, foram importadas soluções de diálise do Canadá, de Singapura, da Turquia e dos EUA. De forma a responder às necessidades de fornecimento, aumentou-se a importação de soluções de DP do Canadá, Turquia e EUA, até então nunca efectuada. Recorreu-se à fábrica de Singapura apenas uma vez, tendo esta posteriormente deixado de ser considerada uma alternativa.

Sendo elevada a probabilidade de utilização prolongada de grandes quantidades de soluções de DP não autorizadas (importadas) no mercado europeu, e de forma a garantir o fornecimento contínuo de medicamentos autorizados à UE, a informação necessária à inclusão das fábricas adicionais foi integrada no procedimento de consulta em curso ao abrigo do artigo 31.º.

Foram apresentados os dados que fundamentam a inclusão das instalações de onde os medicamentos estão actualmente a ser importados (fábricas do Canadá, da Turquia e dos EUA) nas autorizações de introdução no mercado das soluções de DP existentes. Também foi fornecida informação de suporte à inclusão de uma outra fábrica adicional localizada na Europa (Polónia), a qual deverá, em breve, ficar totalmente operacional. Tendo em conta a incerteza actual quanto à verdadeira causa do problema e ao futuro restabelecimento do fornecimento pela fábrica de Castlebar, a inclusão de fábricas adicionais nas autorizações de introdução no mercado tinha por objectivo mitigar futuros problemas de fornecimento das soluções de DP na Europa, garantindo a existência de soluções de DP em quantidade suficiente.

O CHMP analisou toda a informação disponível sobre cada uma das instalações em causa. Em Abril de 2011, o Comité considerou existir informação suficiente para emitir um primeiro parecer ao abrigo do procedimento previsto no artigo 31.º, recomendando a inclusão das fábricas do Canadá, da Polónia e da Turquia nas autorizações de introdução no mercado das soluções de DP. A decisão da Comissão foi emitida em 12 de Maio de 2011.

Nesta fase da consulta ao abrigo do artigo 31.º, estão disponíveis dados suficientes para recomendar uma alteração às autorizações de introdução no mercado de forma a incluir a fábrica localizada nos Estados Unidos, uma vez que não foram detectados problemas de qualidade significativos nestas instalações. O parecer relativo à fábrica de Castlebar não pode ser concluído nesta fase, uma vez que existem ainda questões por resolver pelo titular da autorização de introdução no mercado.

A análise dos problemas identificados em Castlebar, com a conseqüente interrupção do fornecimento por esta fábrica, levou à necessidade de conceder autorizações a outras fábricas para garantir o fornecimento de soluções de DP na Europa. Não estando ainda disponíveis todos os dados necessários para finalizar a consulta actualmente em curso, a avaliação tem sido efectuada de forma faseada, resultando na adopção de pareceres subsequentes pelo CHMP.

Assim, sem prejuízo da consulta actualmente em curso nos termos do artigo 31.º, o CHMP considera que existe informação suficiente para emitir um segundo parecer sobre esta consulta, recomendando a inclusão da fábrica dos Estados Unidos nas autorizações de introdução no mercado das soluções de DP relevantes, desde que cumpridas as condições constantes no Anexo IV. Em termos gerais, deve considerar-se o seguinte:

- Todas as substâncias devem ser acompanhadas por dossiês principais da substância activa ou dados pertinentes, devendo ainda cumprir as especificações da Farmacopeia Europeia.
- Todas as matérias-primas (incluindo excipientes) devem ser objecto de controlo regular satisfatório de contaminação microbiana e, quando justificado, de determinação de endotoxinas.
- A água para injectáveis, bem como outros excipientes, deve cumprir integralmente as especificações das monografias da Farmacopeia Europeia, quando aplicáveis.
- As normas mínimas vigentes para os parâmetros críticos do processo e limites, por exemplo para a esterilização terminal, devem ser revistas e melhoradas, em conformidade com as capacidades do processo e os procedimentos de boas práticas. De acordo com a Farmacopeia Europeia, a esterilização terminal deve ser expressa como o tempo mínimo de exposição a uma temperatura mínima, e deve ser harmonizada em todas as fábricas envolvidas. Consequentemente, as especificações da carga biológica dos contentores cheios também devem ser harmonizadas. O processo de esterilização deve ser revalidado através de indicadores biológicos, tal como especificado na Farmacopeia Europeia.

Todos os medicamentos comercializados nos termos das autorizações europeias de introdução no mercado devem ser certificados por uma Pessoa Qualificada (QP); em especial, a QP deve assegurar que as substâncias activas são fabricadas de acordo com os requisitos das BPF europeias.

Enquanto se aguarda a conclusão da consulta em curso, o TAIM deve implementar em todas as suas fábricas as medidas necessárias para prevenir a recorrência dos problemas detectados em Castlebar, de forma a assegurar o fornecimento de medicamentos seguros. Deve ser implementado um método lisado de amebócitos de límulo (LAL - limulus amoebocyte lysate) cinético turbidimétrico mais sensível para determinação de endotoxinas, devendo ser novamente apresentada uma descrição completa dos processos de fabrico empregues em todas as fábricas, juntamente com as respectivas análises críticas. Apesar de poderem vir a ser solicitadas medidas adicionais para estas fábricas, tais medidas não poderão ser determinadas enquanto a consulta em curso não estiver concluída.

O CHMP considera extremamente importante existir uma coordenação da análise das condições actualmente identificadas para a fábrica dos Estados Unidos. Desde que os problemas foram identificados em Castlebar, foi estabelecida uma abordagem harmonizada a nível europeu no que diz respeito ao fornecimento dos medicamentos, permanecendo em curso a consulta nos termos do artigo 31.º enquanto não forem resolvidos os problemas detectados. O presente parecer é o segundo de uma série de pareceres interligados, os quais podem resultar no pedido subsequente de medidas adicionais para a fábrica alvo deste parecer. A análise coordenada das condições pelo CHMP permitirá efectuar os ajustamentos adequados e de forma harmoniosa, com impacto mínimo no fornecimento de soluções de DP no mercado europeu.

Fundamentos para a inclusão de uma fábrica adicional nas autorizações de introdução no mercado e para a alteração dos resumos das características do medicamento e dos folhetos informativos

Considerando que:

- O CHMP iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, alterada, relativamente às soluções de diálise produzidas em Castlebar pela Baxter e empresas associadas;
- Os problemas identificados em Castlebar estão a ser analisados, tendo sido interrompida a produção de soluções de diálise peritoneal por esta fábrica, que é a principal fornecedora do titular da autorização de introdução no mercado na Europa;
- Os lotes não afectados de soluções de diálise peritoneal tinham de ser disponibilizados aos doentes na UE o mais rapidamente possível, tendo sido considerada prioritária a disponibilização de soluções alternativas de DP produzidas pela Baxter noutras fábricas fora do EEE (Espaço Económico Europeu);
- O CHMP considera que existem dados de qualidade suficientes para recomendar a inclusão da fábrica localizada nos Estados Unidos nas autorizações de introdução no mercado das soluções de diálise peritoneal, conforme aplicável;

o CHMP recomenda uma alteração aos termos das autorizações de introdução no mercado com vista a incluir a fábrica dos Estados Unidos, estando descritas no Anexo III as alterações relevantes a secções dos resumos das características do medicamento e dos folhetos informativos de soluções de diálise produzidas em Castlebar pela Baxter e empresas associadas (ver Anexo I). As condições a que ficam sujeitas as autorizações de introdução no mercado estão descritas no Anexo IV do parecer.