

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Ameerika Ühendriikides Marylandis asuv ettevõtte Pharmaceuticals International Inc. on märgitud müügiloas tootjana nelja Euroopa Liidu müügiluba omava ravimi korral, sealhulgas tsentraalse müügiloaga ravimi Ammonaps ja kolme liikmesriikides heaks kiidetud ravimi korral – Lutinus, Dutasteride Actavis ja SoliCol D3.

2016. aasta veebruaris leiti USA ravimeid ja tervishoiutooteid reguleeriva ameti (MHRA) ning USA Toidu- ja Raviameti (FDA) ühiskontrolli käigus kriitilisi ja olulisi puudusi ning jõuti järeldusele, et Pharmaceuticals International Inc. ei vasta õigusnõuetele ja/või Euroopa Liidu õigusega kehtestatud hea tootmistava põhimõtetele ja suunistele.

Tuvastati järgmised puudused:

- kriitilised puudused, mis olid seotud samades tootmisüksustes ühiste seadmetega toodetavate ohtlike ja mitteohtlike toodete risksaastumise riski minimeerimise organisatsiooniliste ja tehniliste meetmete ebapiisavusega ning kvaliteediüksuse puudustega kvaliteedisüsteemi efektiivse toimimise tagamisel;
- olulised puudused, mis olid seotud ebapiisava ettevõttesisese andmehaldusega, steriliseerimise ja depürogeenimise protsessidega ning nõutava steriilsuse taseme tagamiseks vajalike aseptiliste toimingute ebapiisava kontrolliga.

15. juulil 2016 avaldas MHRA ettevõtte Pharmaceuticals International Inc. kohta heale tootmistavale mittevastavuse teatise, soovitades piirata selles tootmiskohas toodetud ravimite tarnimist ELi ja need turult tagasi võtta, v.a kui neid peetakse rahvatervise jaoks kriitilise tähtsusega ravimiteks. MHRA väljastas tootmiskohale heale tootmistavale vastavuse sertifikaadi ainult nende ravimite kohta, mille riiklikud pädevad asutused nimetasid rahvatervise jaoks kriitilise tähtsusega ravimiteks. See heale tootmistavale vastavust kinnitav sertifikaat kehtib 30. juunini 2017.

Ravimit võidakse pidada kriitilise tähtsusega ravimiks võimaliku rahuldamata ravivajaduse hindamise alusel, arvestades sobiva alternatiivse ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis (asjaomastes liikmesriikides) ja vajaduse korral ravitava haiguse iseloomu.

17. juunil 2016 algatas Euroopa Komisjon direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja taotles ametilt kvaliteedi ja ohutuse puuduste võimaliku mõju hindamist ning Euroopa Komisjoni ja liikmesriikide heakskiidetud ravimite kasulikkuse ja riski suhte hindamist. Inimravimite komiteel paluti esitada arvamus, kas eespool nimetatud tootmiskohas toodetud ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ammonaps

Ammonaps on tsentraalse menetlusega heaks kiidetud ravim, mis sisaldab toimeainet naatriumfenüülbutüraati. Ravim on näidustatud ureatsükli häiretega, sealhulgas karbamüülfosfaadi süntetaasi, ornitiintranskarbamülaasi ja argininosuktsinaadi süntetaasi vaegusega patsientide raviks. Ravim on näidustatud kõigile vastsündinueas alanud haigusega patsientidele (ensüümide täielik vaegus, avaldub esimese 28 elupäeva jooksul). Ravim on näidustatud ka neile hilise algusega haigusega patsientidele (ensüümi osaline vaegus, avaldub pärast esimest elukuud), kellel on esinenud hüperammoneemiline entsefalopaatia.

Ammonapsi turustatakse valgete ovaalsete tablettidena (500 mg) ja graanulitena (940 mg/g). Pharmaceuticals International Inc. on ainus tootmiskoht, mis on müügiloas registreeritud valmisravimi tootjana.

Ammonapsi kasulikkus ureatsükli häirete heakskiidetud näidustusel kasutamisel on hästi tõendatud. See on raske seisund ja ELis kasutab Ammonapsi arvukalt patsiente. Lisaks sellele vajavad patsiendid elukestvat ravi ja muud olemasolevad ravivõimalused on piiratud, sest alternatiivina kasutatavate ravimite tarne ei ole kindel ning mõnda nendest ravimitest ei ole võimalik manustada nasogastraalsondi/gastrostoomiasondi kaudu, mis nende patsientide puhul on sageli vajalik. Tuginedes haiguse laadile ja asjaolule, et kõikides liikmesriikides ei ole alternatiivsed ravivõimalused kättesaadavad, peab inimravimite komitee Ammonapsi kriitilise tähtsusega ravimiks. Ammonapsi ohutusprofiil ureatsükli häirete ravimisel on hästi tõendatud. Heale tootmistavale mittevastavuse tagajärjel esinevad lisariskid võivad põhjustada ristsaastumist tootmiskohas toodetavate teiste ravimitega, näiteks hormoonide, tsütotoksiliste ravimite ja teratogeensete ravimitega. Kuigi puuduvad turustusjärgsed teated ristsaastumise juhtudest, siis arvestades sihtpopulatsiooni, kelle haigus on raske ja kelle arv ei ole väga suur (sest seisundit esineb väga harva), ei ole selliste teadete puudumine eriti veenev. Ohutusandmebaasi usaldusväärsus seda liiki toimete tuvastamisel on väga väike. Peale selle võivad mis tahes olulised ohutusjuhtumid kujuneda alles pika aja jooksul.

On teada, et Ammonapsi tootmise üleviimine eraldatud alasse ja omaette seadmete kasutamine pakub teatud kindlustunnet, ning tootmisprotsessi muutmise järgset ristsaastumise riski peetakse väikeseks. Siiski esinevad tootmiskoha kvaliteedisüsteemis jätkuvalt olulised puudused seoses tootmisprotsessi muutmise kontrolliga ja kvaliteedijärelevalvega. Heale tootmistavale mittevastavus on seotud mittekvantifitseeritava riskiga, mida ei ole võimalik usaldusväärsetl tuvastada turustamisjärgsete andmete kaudu, mistõttu ei taga oluliste probleemide puudumine küllaldast kindlust ettevõttes Pharmaceuticals International Inc. toodetud partiide ohutuse suhtes. Küllaldase kvaliteedikontrolli püsiv ja kestav puudumine enne 2015. aastat on seega oluline probleem.

Lisaks 2015. aasta juunis toimunud MHRA esmase kontrolli järel juba võetud meetmetele toimuvad praegu täiendavad kvaliteedikontrolli toimingud tootmiskoha kvaliteedisüsteemide parandamiseks, näiteks kvaliteedijuhtimisele spetsialiseerunud ja kogunud ettevõtteväliste spetsialistide abi kasutamine ja partiidokumentide tõhusam kontrollimine, mida teeb kvalifitseeritud isik, kes vastutab ravimipartii Euroopa Majanduspiirkonnas kasutamiseks vabastamise eest. Peale selle juurutati ravimi ELi importimisel täiendav testimine koos partii vabastamisele eelnevate uute analüüsitulemustega.

Arvestades ristsaastumise teadete puudumist ja ravimi kriitilist tähtsust ning tootmisprotsessis tehtud täiendusi, millega ristsaastumise riski on oluliselt vähendatud, soovitakse säilitada Ammonapsi tarnimine ettevõttelt Pharmaceuticals International Inc. patsiendipopulatsiooni jaoks, kelle puhul puuduvad teised ravivõimalused. Ammonapsi ei tohi kasutada, kui patsiendi jaoks on olemas sobiv alternatiivne ravivõimalus. Ka juhul, kui patsiendil ei ole võimalik kasutada alternatiivseid ravivõimalusi, tohivad Ammonapsi graanuleid kasutada ainult patsiendid, kellel on vajalik ravimi manustamine läbi nasogastraalsondi või gastrostoomiasondi.

Pharmaceuticals International Inc. kehtiv heale tootmistavale vastavuse sertifikaadi kehtivus lõpeb 30. juunil 2017. Müügiloa hoidja peab esitama tegevusaruandeid, et asjaomaseid asutusi teavitada tootmiskoha heale tootmistavale vastavuse taastamise toimingute käigust pärast iga määratud etapi läbimist vastavalt kokku lepitud ajakavale. Müügiloa hoidja peab 30. juuniks 2017 tõendama, et tootmisprotsess vastab nõuetele, mis on esitatud komisjoni direktiivis 2003/94/EÜ (muudetud), milles sätestatakse hea tava põhimõtted ja suunised vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõikes 3 kehtestatud, sest see on müügiloa tingimus.

Olenemata eelöeldust võtab inimravimite komitee teadmiseks, et järelevalveasutuse teate kohaselt ei vasta Pharmaceuticals International Inc. heale tootmistavale, ja soovib liikmesriikidel, kus ravimit ei

peeta rahvatervisele kriitilise tähtsusega ravimiks, kõik Pharmaceuticals International Inc. toodetud Ammonapsi partiid turult tagasi võtta ja tarned sellest tootmiskohast keelustada. Pharmaceuticals International Inc. heale tootmistavale mittevastavuse teates selgitatakse, et müügilubade hoidjatel palutakse pöörduda asjakohase riikliku pädeva asutuse poole ja küsida, kas nende tooteid peetakse nende territooriumil inimtervisele meditsiiniliselt kriitiliseks. Mittevastavuse teate kohaselt peab riiklik pädev asutus hindama, kas Pharmaceuticals International Inc. tarnitavad ravimid on kriitilise tähtsusega, ja võtma meetmeid, et tagada tarnete jätkumine, kui asjakohane.

Peale selle soovitas inimravimite komitee, et ettenähtud ajal peab avaldama vastavad teatised ja tervishoiutöötajate teatised, milles neid teavitatakse Ammonapsi andmete läbivaatamise tulemustest ja kasutamisega seotud järeldustest. Tervishoiutöötajate teatised tuleb saata kokku lepitud teavituskava alusel.

Lutinus (ja sarnased nimetused)

Lutinus on vaginaaltablett, mis sisaldab 100 mg progesterooni ja mis on näidustatud kasutamiseks kollaskehafaasi toetava ravimina naiste viljatusravi osana. Ravim kiideti ELis heaks kõiki 28 liikmesriiki hõlmava detsentraliseeritud menetluse kaudu, mille viiteliikmesriik oli Rootsi. Lutinuse tarnimine ettevõttelt Pharmaceuticals International Inc. lõppes 2014. aastal ja tootmine on täielikult üle viidud alternatiivsesse tootmiskohta, mis on registreeritud 2013. aasta detsembris.

Müügiloa hoidja esitatud üksikasjalik aruanne kõigi ravimiga seotud kaebuste kohta viimase 5 aasta jooksul ei sisaldanud ühtegi sellist kaebust, mida saaks seostada võimaliku ristsaastumisega. Lutinuse kohta tehti ka kumulatiivsete ohutusandmete üksikasjalik hindamine kuni 31. maini 2016, milles ei tuvastatud ühtegi heale tootmistavale mittevastavusega seotud ohutusprobleemi. Heale tootmistavale mittevastavus on siiski seotud mittekvantifitseeritava riskiga, mida ei ole võimalik usaldusväärselt tuvastada turustamisjärgsete andmete kaudu, mistõttu ei taga oluliste probleemide puudumine küllaldast kindlust ettevõttes Pharmaceuticals International Inc. toodetud partiide ohutuse suhtes.

Arvestades, et kõikidesse ELi liikmesriikidesse tarnitakse ka alternatiivses tootmiskohas toodetud Lutinust, ei ole ette näha selle ravimi tarneraskusi.

Arvestades ettevõtte Pharmaceuticals International Inc. 15. juunil 2016 väljastatud mittevastavuse teadet, oli inimravimite komitee arvamisel, et direktiivi 2001/73/EÜ artikli 8 lõike 3 kohaselt esitatud andmed ja dokumendid on ebaõiged, mistõttu Lutinuse (ja sarnaste nimetuste) müügilubade tingimusi tuleb muuta nii, et Pharmaceuticals International Inc. eemaldatakse ravimi tootmiskohtade hulgast.

Lisaks eespoolsetele järeldustele teatas inimravimite komitee järelevalveasutuse soovitusel ettevõtte Pharmaceuticals International Inc. heale tootmistavale mittevastavuse teates kõik Pharmaceuticals International Inc. toodetud Lutinuse partiid turult tagasi võtta ja tootmiskoha tarned keelustada.

Dutasteride Actavis (ja sarnased nimetused)

Dutasteride Actavis on ravim, mille toimeaine on dutasteriid, kolmekordne 5 α -reduktaasi inhibiitor. Dutasteride Actavis on näidustatud eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks ja sellele anti ELis esmakordselt müügiluba 3. juunil 2015 detsentraliseeritud menetluse kaudu, mille viiteliikmesriik oli Taani.

Ettevõttes Pharmaceuticals International Inc. ei ole toodetud ühtegi turustamiseks ette nähtud ravimipartiid ning neid ei ole ELi turule lastud. Kõik praegu ELi turul olevad Dutasteride Actavise ravimipartiid on toodetud alternatiivses tootmiskohas, mis oli ravimile müügiloa andmise ajal müügiloas juba registreeritud.

Arvestades ettevõtte Pharmaceuticals International Inc. 15. juunil 2016 väljastatud mittevastavuse teadet, oli inimravimite komitee arvamisel, et direktiivi 2001/73/EÜ artikli 8 lõike 3 kohaselt esitatud

andmed ja dokumendid on ebaõiged, mistõttu Dutasteride Actavise (ja sarnaste nimetuste) müügilubade tingimusi tuleb muuta nii, et Pharmaceuticals International Inc. eemaldatakse ravimi tootmiskohtade hulgast.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 IU tabletid ja SoliCol D3 50 000 IU tabletid on ravimid, mis sisaldavad toimeainena 20 000 või 50 000 IU kolekaltsiferooli (D3-vitamiini analoogi). Ravimile SoliCol D3 anti riikliku menetluse kaudu Ühendkuningriigis müügiluba 18. detsembril 2015.

Ravimit ei ole veel turule toodud ja müügiloa hoidja kinnitas, et ettevõttes Pharmaceuticals International Inc. ei ole toodetud ühtegi turustamiseks ette nähtud ravimipartiid.

SoliCol D3 müügiloas ei ole registreeritud ühtegi alternatiivset tootjat. Arvestades ettevõttele Pharmaceuticals International Inc. 15. juunil 2016 väljastatud heale tootmistavale mittevastavuse teadet, oli inimravimite komitee arvamusel, et direktiivi 2001/73/EÜ artikli 8 lõike 3 kohaselt esitatud andmed ja dokumendid on ebaõiged, mistõttu tuleb direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt SoliCol D3 müügiload peatada.

SoliCol D3 müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja tõendama, et tootmisprotsess vastab nõuetele, mis on esitatud komisjoni direktiivis 2003/94/EÜ (muudetud), milles sätestatakse hea tava põhimõtted ja suunised vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõikes 3 kehtestatud.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust ravimite kohta, mille müügiluba sisaldab tootmiskohana Ameerika Ühendriikides Marylandis asuvat ettevõtet Pharmaceuticals International Inc.
- Inimravimite komitee vaatas läbi järelevalveasutuse esitatud kontrolliaruande, (kaas)hindaja hindamisaruanded ja müügiloa hoidjate kirjalikud vastused inimravimite komitee küsimustele.
- Inimravimite komitee arutas MHRA poolt ettevõttele Pharmaceuticals International Inc. 15. juunil 2016 väljastatud heale tootmistavale mittevastavuse teatist, milles soovitati piirata selles tootmiskohas toodetud ravimite tarnimist ELi ja tagasi võtta kõik tootmiskohas toodetud ravimid, v.a kui neid peetakse rahvatervise jaoks kriitilise tähtsusega ravimiteks.
- Inimravimite komitee arutas MHRA poolt ettevõttele Pharmaceuticals International Inc. 15. juunil 2016 väljastatud heale tootmistavale vastavuse sertifikaati, mis oli piiratud rahvatervise jaoks kriitilise tähtsusega ravimitega ja mis kehtib 30. juunini 2017.

Ammonaps

- Ammonapsi müügiloas puudub alternatiivne registreeritud tootmiskoht.
- Arvestades haiguse laadi ja asjaolu, et alternatiivse ravivõimalused ei ole kõigis liikmesriikides kättesaadavad, peab inimravimite komitee Ammonapsi rahvatervise jaoks kriitilise tähtsusega ravimiks.

Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et Ammonapsi kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt soodne ravimi kasutamiseks kriitilistes olukordades, ja soovib seetõttu müügiluba muuta ning lisada sellesse tingimuse, et Ammonapsi müügiloa hoidja peab 30. juuniks 2017 tõendama, et tootmisprotsess vastab nõuetele, mis on esitatud komisjoni direktiivis 2003/94/EÜ, milles sätestatakse hea tootmistava põhimõtted ja suunised vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 8 lõikes 3 kehtestatud.

Lutinus (ja sarnased nimetused)

- Lutinust toodetakse praegu müügiloas registreeritud alternatiivses tootmiskohas.
- Inimravimite komitee märkis, et ettevõttes Pharmaceutics International Inc. toodetud Lutinuse partiisid turustatakse praegu ELi turul.
- Inimravimite komitee on arvamusel, et tootmiskoha Pharmaceutics International Inc. heale tootmistavale mittevastavuse korral on direktiivi 2001/73/EÜ artikli 8 lõike 3 kohaselt Lutinuse kohta esitatud andmed ja dokumendid ebaõiged.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta Lutinuse (ja sarnaste nimetuste) müügiluba nii, et müügilubadest eemaldatakse tootmiskohana Pharmaceutics International Inc.

Dutasteride (ja sarnased nimetused)

- Dutasteride Actavist toodetakse praegu müügiloas registreeritud alternatiivses tootmiskohas.
- Inimravimite komitee märkis, et ettevõttes Pharmaceutics International Inc. toodetud Dutasteride Actavise partiisid praegu ELi turul ei ole.
- Inimravimite komitee on arvamusel, et tootmiskoha Pharmaceutics International Inc. heale tootmistavale mittevastavuse korral on direktiivi 2001/73/EÜ artikli 8 lõike 3 kohaselt Dutasteride Actavise kohta esitatud andmed ja dokumendid ebaõiged.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta Dutasteride Actavise (ja sarnaste nimetuste) müügiluba nii, et müügilubadest eemaldatakse tootmiskohana Pharmaceutics International Inc.

SoliCol D3

- SoliCol D3 müügiloas ei ole registreeritud alternatiivset tootmiskohta. Inimravimite komitee märkis, et SoliCol D3 partiisid ei turustata praegu ELi turul.
- Inimravimite komitee on arvamusel, et praegu on direktiivi 2001/73/EÜ artikli 8 lõike 3 kohaselt esitatud andmed ja dokumendid ebaõiged.

Seega on inimravimite komitee arvamusel, et direktiivi 2001/83/EÜ artiklist 116 lähtudes tuleb peatada SoliCol D3 müügiloa.

SoliCol D3 müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja tõendama, et tootmisprotsess vastab Euroopa Komisjoni direktiivile 2003/94/EÜ, milles sätestatakse hea tootmistava põhimõtted ja suunised vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 8 lõikes 3 kehtestatud.