

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Pharmaceutics International Inc. (PII), li tinsab f'Maryland, fl-Istati Uniti hija elenkata bħala manifattur fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' erba' prodotti awtorizzati fl-UE, inkluż il-prodott Ammonaps approvat ċentralment u tliet prodotti approvati nazzjonalment: Lutinus, Dutasteride Actavis u SoliCol D3.

Fi Frar 2016, spezzjoni kongunta mill-Aġenzija Regolatorja tal-Mediċini u l-Prodotti tas-Saħħa (MHRA) u l-Amministrazzjoni għall-Ikel u għall-Mediċini (FDA) tal-Istati Uniti sabet nuqqasijiet kritiċi u maġġuri u kkonkludiet li PII ma kinitx konformi mar-rekwiżiti legali u/jew il-prinċipji u l-linji gwida ta' Prattika Tajba ta' Manifattura (PTM) kif previst fid-dritt tal-Unjoni.

In-nuqqasijiet li ġejjin ġew identifikati:

- Nuqqasijiet kritiċi relatati man-nuqqas ta' miżuri organizzattivi u tekniċi biex jitnaqqas ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata bejn prodotti perikolużi u prodotti mhux perikolużi manifatturati fl-istess faċilitajiet ta' manifattura bl-użu ta' tagħmir kondiviż, kif ukoll nuqqasijiet tal-unità tal-kwalità biex jiġi żgurat it-tħaddim effettiv tas-sistema tal-kwalità;
- Nuqqasijiet maġġuri relatati ma' nuqqasijiet fil-governanza tad-data organizzattiva, proċessi ta' sterilizzazzjoni u deprogenazzjoni, u kontrolli insuffiċjenti ta' operazzjonijiet assestati li jipprovdu l-livell meħtieġ ta' assigurazzjoni ta' sterilità.

Fil-15 ta' Ġunju 2016 l-MHRA ħarġet Dikjarazzjoni ta' Nuqqas ta' Konformità (SNC) mal-PTM għal PII, fejn tirrakkomanda restrizzjoni tal-provvista fl-UE u l-ġbir lura tal-prodotti mediċinali manifatturati f'dan is-sit sakemm ma jitqisux kritiċi għas-saħħa pubblika. L-MHRA ħarġet ċertifikat korrispondenti ta' konformità mal-PTM għas-sit, limitat għall-prodotti mediċinali kkonfermati mill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti bħala kritiċi għas-saħħa pubblika. Dan iċ-ċertifikat ta' konformità mal-PTM huwa validu sat-30 ta' Ġunju 2017.

Prodott mediċinali jista' jitqies kritiku fuq il-bażi tal-evalwazzjoni tal-htieġa medika potenzjali mhux issodisfata, meta titqies id-disponibbiltà ta' prodotti mediċinali alternattivi xierqa fl-Istat(i) Membru/i rispettiv(i) u, kif ikun xieraq, in-natura tal-marda li trid tiġi kkurata.

Fis-17 ta' Ġunju 2016, il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal proċedura ta' referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lill-Aġenzija tivvaluta l-impatt potenzjali tan-nuqqasijiet fuq il-kwalità, is-sigurtà u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li ġew awtorizzati mill-Kummissjoni Ewropea u mill-Istati Membri. Is-CHMP intalab jagħti opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li jinkludu s-sit imsemmi hawn fuq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi, jew revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Ammonaps

Ammonaps huwa prodott awtorizzat ċentralment li fih is-sustanza attiva sodium phenylbutyrate. Għandu jintuża biex jikkura l-pazjenti li għandhom disturbi fiċ-ċiklu tal-urea (UCDs), li jinvolvu nuqqasijiet ta' carbamylphosphate synthetase, ornithine transcarbamylase jew argininosuccinate synthetase. Għandu jintuża mill-pazjenti kollha b'neonatal-onset presentation (nuqqasijiet sħaħ fl-enzimi li jidhru fl-ewwel 28 ġurnata tal-ħajja). Għandu jintuża wkoll minn pazjenti fejn il-mard joħroġ aktar tard (nuqqasijiet parzjali fl-enzimi, li jidhru wara l-ewwel xahar ta' ħajja) li għandhom storja ta' enċefalopatija iperammonemika.

Ammonaps huwa disponibbli bħala pilloli ovali bojod (500 mg) u bħala granuli (940 mg/g). PII hija l-uniku sit ta' manifattura rreġistrat fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-manifattura tal-prodotti lesti.

Il-benefiċċji ta' Ammonaps fl-użu approvat tiegħu għal disturbi fiċ-ċiklu tal-urea huma stabbiliti sew. Din hija kundizzjoni gravi u għadd sinifikanti ta' pazjenti jiġu kkurati b'Ammonaps fl-UE. Barra minn hekk, il-pazjenti jehtieġu kura tul il-ħajja u għażliet ta' kura oħrajn disponibbli jidhru limitati, minħabba tħassib dwar il-provvista ta' alternattivi u l-fatt li xi wħud minn dawn ma jistgħux jingħataw permezz ta' tubi naso-gastric/gastrostomy, li spiss huma meħtieġa għal dawn il-pazjenti. Abbażi tan-natura tal-marda u l-fatt li alternattivi terapewtiċi mhux disponibbli fl-Istati Membri kollha, is-CHMP kkonsidra l-prodott Ammonaps bħala kritiku.

Il-profil tas-sigurtà ta' Ammonaps fid-disturbi taċ-ċiklu tal-urea huwa stabbilit sew. Ir-riskji addizzjonali minħabba nuqqas ta' konformità mal-PTM jistgħu potenzjalment iwasslu għal kontaminazzjoni kroċjata potenzjali ma' medicini oħrajn prodotti fis-sit, inklużi ormoni, ċitotossiċi u teratogens. Għalkemm ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' kontaminazzjoni kroċjata wara t-tqegħid fis-suq, b'kunsiderazzjoni tal-popolazzjoni fil-mira, li huwa marid ħafna u l-popolazzjoni żgħira tal-pazjenti (peress li l-prevalenza tal-kundizzjoni hija baxxa ħafna), in-nuqqas ta' tali rapporti jipprovdi biss livell baxx ta' riassigurazzjoni. L-affidabbiltà tad-bażi ta' data tas-sigurtà biex issib tali effett hija baxxa ħafna. Barra minn hekk, kull każ ta' sigurtà sinifikanti jista' jiżviluppa biss wara perjodu twil ta' żmien.

Huwa rikonoxxut li t-trasferiment tal-manifattura ta' Ammonaps għal zona dedikata bl-użu ta' tagħmir apposta jipprovdi xi riassigurazzjoni u r-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata wara din il-bidla jitqies bħala baxx. Madankollu, is-sistema tal-kwalità fis-sit tal-manifattura għadha nieqsa sew f'termini ta' kontroll tal-bidla u sorveljanza tal-kwalità. In-nuqqas ta' konformità ma' prattika tajba ta' manifattura jippreżenta livell ta' riskju mhux kwantifikabbli li ma jistax jiġi identifikat b'mod affidabbli permezz ta' data ta' wara t-tqegħid fis-suq; għalhekk in-nuqqas ta' kwalunkwe tħassib sinifikanti ma jistax jipprovdi biżżejjed riassigurazzjoni dwar is-sigurtà tal-lottijiet manifatturati f'PII. Għalhekk, in-nuqqas konsistenti u kontinwu ta' garanzija tal-kwalità adegwata sa minn qabel l-2015 iwassal għal tħassib serju.

Minbarra l-miżuri diġà implimentati wara l-bidu tal-ispezzjoni tal-MHRA f'Ġunju 2015, bħalissa għaddejjin aktar azzjonijiet ta' kwalità biex jittejbu s-sistemi tal-kwalità eżistenti fis-sit tal-manifattura. Dawn il-miżuri jinkludu l-użu ta' assistenza minn speċjalisti esterni esperjenzati li huma speċjalizzati fil-Ġestjoni tal-kwalità u kontroll imtejjeb tad-dokumenti tal-lottijiet mill-Persuna Kwalifikata fis-sit tal-EEA li hija responsabbli għall-ħruġ tal-lott. Saru wkoll aktar testijiet tal-prodott mal-importazzjoni fl-UE bil-generazzjoni ta' sett ġdid ta' riżultati analitiċi qabel il-ħruġ.

Minħabba n-nuqqas ta' rapporti ta' kontaminazzjoni kroċjata u b'kunsiderazzjoni ta' kemm huwa kritiku l-prodott u t-titjib fil-manifattura li naqqas sew ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata, huwa rrakkomandat li l-provvista ta' Ammonaps minn PII jinżamm għall-popolazzjoni tal-pazjenti li għaliha l-ebda għażla oħra ta' kura mhija disponibbli. Barra minn hekk, Ammonaps ma għandux jintuża jekk għażla ta' kura alternattiva tkun disponibbli u xierqa għall-pazjent. Minbarra dan, sakemm l-ebda għażla alternattiva ma tkun disponibbli għall-pazjenti, l-użu tal-granuli ta' Ammonaps għandu jkun limitat għall-pazjenti li l-medicina jehtieġ li tingħatalhom permezz ta' tubu nasogastric jew gastrostomy.

Iċ-ċertifikat attwali ta' konformità mal-PTM ta' PII mhux se jibqa' validu wara t-30 ta' Ġunju 2017. L-MAH għandu jipprovdi rapporti dwar il-progress sabiex jinforma dwar il-progressjoni tal-azzjonijiet meħuda biex terġa' tinkiseb konformità mal-PTM tas-sit wara kull stadju identifikat skont l-iskedi taż-żmien miftiehma. Sat-30 ta' Ġunju 2017, l-MAH għandu jipprovdi evidenza li l-proċess ta' manifattura huwa konformi mar-rekwiżiti tad-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/94/KE (kif emendata) li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji gwida tal-PTM kif stipulat fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, peress li din hija kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Minkejja dan, is-CHMP ħa nota tal-istqarrija ta' non-konformità mal-GMP ta' PII mill-Awtorità ta' Superviżjoni li tirrakkomanda li fl-Istati Membri fejn il-prodott mhux ikkonsidrat kritiku għas-saħħa pubblika, il-lottijiet ta' Ammonaps mill-Pharmaceuticals Internationals Inc. Għandhom jissejnu lura u l-forniment minn dan is-sit ta' manifattura pprojbit. L-istqarrija ta' non-konformità mal-GMP ta' PII

tikkjarifika li d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq huma mitluba jikkuntattjaw l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti (NCA) rilevanti biex jivverifikaw jekk il-prodotti tagħhom humex ikkondrati medikament kritiċi għas-saħħa pubblika fit-territorju tagħhom. Skont din l-istqarrija ta' non-konformità, l-NCA għandu jivvaluta l-kritikalità tal-prodotti fornuti mill-PII u jieħu miżuri biex ikun assigurat forniment kontinwu fejn xieraq.

Barra minn hekk, is-CHMP irrakkomanda li fi żmien opportun, għandhom jinħarġu komunikazzjonijiet xierqa u jiġu proposti Komunikazzjonijiet Diretti tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa (DHPC) biex jinfirmaw dwar ir-riżultat tar-reviżjoni u l-konkluzjonijiet li jintlaħqu dwar l-użu ta' Ammonaps. Id-DHPCs għandhom jintbagħtu skont il-pjan ta' komunikazzjoni miftiehem.

Lutinus (u ismijiet assoċjati)

Lutinus huwa pillola vaginali li fiha 100 mg progesteron, indikat għal appoġġ luteali bħala parti minn programm ta' kura għan-nisa infertili. Dan il-prodott ġie approvat fl-UE permezz ta' proċedura deċentralizzata li tinkludi t-28 Stat Membru kollha, bl-Iżvezja taġixxi bħala Stat Membru ta' referenza. Il-provvista ta' Lutinus minn PII waqfet fl-2014 u l-manifattura tal-prodott qalbet kompletament għal sit alternattiv li ġie rreġistrat f'Diċembru 2013.

Valutazzjoni dettaljata tar-rapporti kollha ta' lmenti dwar il-prodott f'dawn l-aħħar 5 snin ipprovduta mill-MAH ma żvelat l-ebda lment dwar il-prodott li jista' jiġi assoċjat ma' kontaminazzjoni kroċjata potenzjali. Twestqet ukoll valutazzjoni dettaljata ta' data kumulattiva dwar is-sigurtà ta' Lutinus sal-31 ta' Mejju 2016 li ma qajmet l-ebda tħassib sinifikanti dwar is-sigurtà relatat man-nuqqas ta' konformità mal-PTM. Madankollu, in-nuqqas ta' konformità ma' Prattika tajba ta' manifattura jippreżenta livell ta' riskju mhux kwantifikabbli li ma jistax jiġi identifikat b'mod affidabbli permezz ta' data ta' wara t-tqegħid fis-suq, għalhekk in-nuqqas ta' kwalunkwe tħassib sinifikanti ma jistax jipprovdi biżżejjed riassigurazzjoni dwar is-sigurtà tal-lottijiet manifatturati f'PII.

Peress li l-Istati Membri kollha tal-UE qegħdin jiġu fornuti b'Lutinus manifatturat fis-sit ta' manifattura alternattiv, mhuwa previst l-ebda nuqqas għal dan il-prodott.

Barra minn hekk, fid-dawl tad-dikjarazzjoni ta' nuqqas ta' konformità li nħarġet għal Pharmaceuticals International Inc. fil-15 ta' Ġunju 2016, is-CHMP qies li d-dettalji u d-dokumenti stipulati fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE huma żbaljati u li t-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Lutinus (u ismijiet assoċjati) għandhom ikunu varjati biex ineħħu lil Pharmaceuticals International Inc. bħala sit ta' manifattura.

B'żieda mal-konkluzjonijiet t'hawn fuq, is-CHMP ħa nota li r-rakkomandazzjonijiet mill-Awtorità ta' Superviżjoni fl-istqarrija ta' non-konformità mal-GMP tal-PII li l-lottijiet kollha ta' Lutinus mill-Pharmaceuticals International Inc. għandhom jissejħu lura u l-forniment minn dan is-sit ta' manifattura pprojbit.

Dutasteride Actavis (u ismijiet assoċjati)

Dutasteride Actavis huwa prodott mediċinali li fih is-sustanza attiva dutasteride, inibitur 5 α -reductase triplu. Dutasteride Actavis huwa indikat għall-kura ta' iperplasija beninna tal-prostata u ġie approvat għall-ewwel darba fl-UE fit-3 ta' Ġunju 2015 permezz ta' proċedura deċentralizzata, bid-Danimarka taġixxi bħala Stat Membru ta' Referenza.

L-ebda lott kummerċjali tal-prodott ma ġie manifatturat minn PII, u lanqas maħruġ fis-suq tal-UE. Il-prodotti mediċinali kollha ta' Dutasteride Actavis li huma disponibbli bħalissa fis-suq tal-UE ġew manifatturati f'sit ta' manifattura alternattiv li diġà ġie rreġistrat fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fil-ħin tal-approvazzjoni.

Fid-dawl tad-dikjarazzjoni ta' nuqqas ta' konformità li nħarġet għal Pharmaceuticals International Inc. fil-15 ta' Ġunju 2016, is-CHMP qies li d-dettalji u d-dokumenti stipulati fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE huma żbaljati u li t-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Dutasteride Actavis (u ismijiet assoċjati) għandhom ikunu varjati biex ineħħu lil Pharmaceuticals International Inc. bħala sit ta' manifattura.

SoliCol D3

SoliCol D3 20,000 pillola IU u SoliCol D3 50,000 pillola IU huma prodotti mediċinali li fihom 20,000 jew 50000 colecalciferol IU (vitamina D3 analoga) bħala sustanza attiva. SoliCol D3 ġie approvat fir-Renju Unit permezz ta' proċedura nazzjonali fit-18 ta' Diċembru 2015.

Il-prodott għadu ma ġiex imniedi fis-suq u l-MAH ikkonferma li l-ebda lott kummerċjali tal-prodott ma ġie manifatturat f'PII.

L-ebda manifattur alternattiv mhuwa rreġistrat fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' SoliCol D3. Fid-dawl taċ-ċertifikat ta' nuqqas ta' konformità mal-PTM maħruġ għal Pharmaceuticals International, Inc., is-CHMP qies li d-dettalji u d-dokumenti stipulati fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE huma żbaljati u għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' SoliCol D3 għandhom jiġu sospizi.

Biex is-sospensjoni ta' SoliCol D3 titneħħa, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprovdi evidenza li l-proċess ta' manifattura huwa konformi mar-rekwiżiti tad-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/94/KE (kif emendata) li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji ta' gwida tal-PTM kif stipulat fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Raġunijiet għal opinjoni tas-CHMP

Billi

- Is-CHMP qies il-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li għalihom Pharmaceuticals International Inc, f'Maryland, fl-Istati Uniti, hija inkluża fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bħala sit ta' manifattura;
- Is-CHMP irrevoda r-rapport ta' spezzjoni pprovdut mill-Awtorità Supervizorja, ir-rapporti ta' valutazzjoni tal-(ko-)rapporteur u d-data disponibbli pprezentata mill-MAHs bil-miktub bħala risposta għall-mistoqsijiet indirizzati mis-CHMP;
- Is-CHMP qies id-Dikjarazzjoni ta' Nuqqas ta' Konformità mal-PTM għal Pharmaceuticals International Inc. maħruġa mill-MHRA fil-15 ta' Ġunju 2016 li tirrakkomanda restrizzjoni tal-provvista fl-UE u l-ġbir lura tal-prodotti mediċinali manifatturati f'dan is-sit sakemm ma jitqisux bħala kritiċi għas-saħħa pubblika;
- Is-CHMP qies li ċ-ċertifikat ta' konformità mal-PTM għal Pharmaceuticals International Inc. maħruġ mill-MHRA fil-15 ta' Ġunju 2016 limitat għall-prodotti mediċinali meqjusa bħala kritiċi għas-saħħa pubblika u validu sat-30 ta' Ġunju 2017;

Ammonaps

- Ma hemm ebda sit ta' manifattura alternattiv rreġistrat fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Ammonaps;
- Fid-dawl tan-natura tal-marda u l-fatt li alternattivi mhux disponibbli fl-Istati Membri kollha; Is-CHMP kkonsidra Ammonaps bħala kritika għas-saħħa pubblika;

Bħala konsegwenza, is-CHMP, iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Ammonaps jibqa' favorevoli għall-użu kritiku u għalhekk jirrakkomanda li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikunu varjati u

sogġetti għall-kundizzjoni li sat-30 ta' Ġunju 2017 id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Ammonaps jipprovdi evidenza li l-proċess ta' manifattura huwa konformi mar-rekwiżiti tad-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/94/KE li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji gwida tal-PTM kif stipulat fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Lutinus (u ismijiet assoċjati)

- Lutinus qiegħed jiġi manifatturat f'sit ta' manifattura alternattiv irregiġtrat fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom;
- Is-CHMP innota li l-lottijiet ta' Lutinus minn Pharmaceuticals international Inc. bħalissa huma disponibbli fis-suq tal-UE.
- Is-CHMP iqis li fin-nuqqas ta' konformità mal-PTM tas-sit ta' manifattura ta' Pharmaceuticals International Inc., id-dettalji u d-dokumenti stipulati fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE għal Lutinus huma żbaljati.

Bħala konsegwenza, is-CHMP jirrakkomanda li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Lutinus (u ismijiet assoċjati) għandha tkun varjata biex Pharmaceutical International Inc. jitneħħa bħala sit ta' manifattura mill-awtorizzazzjonijiet ta' tqegħid fis-suq tagħhom.

Dutasteride (u ismijiet assoċjati)

- Fil-preżent, Dutasteride Actavis qiegħed jiġi manifatturat f'sit ta' manifattura alternattiv irregiġtrat fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom;
- Is-CHMP innota li fis-suq tal-UE ma hemm l-ebda lott ta' Dutasteride Actavis minn Pharmaceuticals international Inc.
- Is-CHMP iqis li fin-nuqqas ta' konformità mal-PTM tas-sit ta' manifattura ta' Pharmaceuticals International Inc., id-dettalji u d-dokumenti stipulati fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE għal Dutasteride Actavis huma żbaljati.

Bħala konsegwenza, is-CHMP jirrakkomanda li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Dutasteride Actavis (u ismijiet assoċjati) għandha tkun varjata biex tneħħi lil Pharmaceutical International Inc. bħala sit ta' manifattura mill-awtorizzazzjonijiet ta' manifattura tagħhom.

SoliCol D3

- Ma hemm l-ebda sit ta' manifattura alternattiv irregiġtrat fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal SoliCol D3 u s-CHMP innota li l-ebda lott ta' SoliCol D3 mhuwa attwalment disponibbli fis-suq tal-UE;
- Is-CHMP iqis li fil-preżent, id-dettalji u d-dokumenti previsti fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE huma żbaljati.

Bħala konsegwenza, is-CHMP huwa tal-fehma li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' SoliCol D3 għandhom jiġu sospiżi.

Biex is-sospensjoni ta' SoliCol D3 titneħħa, id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu/għandhom jipprovdi/jipprovdu evidenza li l-proċess ta' manifattura huwa konformi mar-rekwiżiti tad-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/94/KE li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji ta' gwida tal-PTM kif stipulat fl-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE.