

II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügilubadele tootmiskoha lisamise ning ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete dialüüsilahuste Dianeal PD4 ja Extraneal (vt I lisa) kehtivatele müügilubadele uue tootmiskoha lisamist käsitleva teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Euroopa Komisjon algatas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse pärast teadete saamist, et Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete dialüüsilahustes, mis on toodetud Castlebaris, ei vasta endotoksiinide sisaldus spetsifikatsioonidele.

See menetlus puudutab eelkõige peritoneaaldialüüsi (PD) lahuseid Dianeal, Extraneal ja Nutrineal. Nende ravimite olulisust arvesse võttes oli vaja teha PD-lahuste spetsifikatsioonidele vastavad partiid kõikjal Euroopa Liidus patsientidele kättesaadavaks võimalikult kiiresti ning seetõttu otsiti alternatiivseid lahendusi. Arvestades Dianeali, Extraneali ja Nutrineali rangeid tarnepiiranguid ning patsientide alternatiivsetele PD-lahustele või ravile üleviimise riski, leidis inimravimite komitee, et eelisjärjekorras tuleb kasutada väljaspool Euroopa Majanduspiirkonda asuvates Baxteri tootmiskohtades toodetavaid võrreldavaid ravimeid. Selle tõttu imporditi neid dialüüsilahuseid Kanadast, Singapurst, Türgist ja USAst. Nõudluse rahuldamiseks suurendati PD-lahuste erakorralist importi Kanadast, Türgist ja USAst. Singapuri tootmisettevõtet kasutati vaid korra ja seda ei käsitata enam alternatiivse lahendusena.

Arvestades müügiloata (imporditud) PD-lahuste pikaajalise suurtes kogustes kasutamise tõenäosust Euroopa Liidu turul ja et tagada müügiloaga ravimite Euroopa Liitu tarnimise jätkumine, kiirendati vajalike tootmiskohtade lisamist toetavate andmete menetlemist artikli 31 kohase esildismenetluse raames.

Esitati kättesaadavad andmed, mis toetavad praegu importimiseks kasutatavate tootmiskohtade (Kanada, Türgi ja USA) lisamist PD-lahuste kehtivatele müügilubadele. Samuti kiirendati andmete menetlemist, mida on vaja veel ühe uue Euroopas (Poolas) asuva ja peagi täies mahus tööle hakkava tootmiskoha lisamiseks. Et praegu ei ole kindel Castlebari probleemide algpõhjus ja sealsete tarnete taastumine tulevikus, oli müügilubadele tootmiskohtade lisamise eesmärk leevendada tulevikus PD-lahuste tarneprobleeme Euroopas ja tagada piisava koguse PD-lahuste kättesaadavus.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik kõnealuste tootmiskohtade kättesaadavad andmed. Aprillis 2011 jõudis inimravimite komitee järeldusele, et on olemas piisavalt andmeid, et esitada esimene arvamus artikli 31 kohase menetluse kohta, soovitudes lisada PD-lahuste olemasolevatele müügilubadele Kanada, Poola ja Türgi tootmiskohad. Sellekohane komisjoni otsus võeti vastu 12. mail 2011. Artikli 31 kohase menetluse selles etapis on olemas piisavalt andmeid, et soovitada müügilubade muutmist USAs asuva tootmiskoha lisamise teel, sest selles kohas ei avastatud olulisi kvaliteediprobleeme. Praeguses etapis ei saa esitada lõplikku arvamust Castlebari tootmiskoha kohta, sest müügiloa hoidja peab enne lahendamist senised probleemid.

Castlebaris avastatud probleemide analüüs ja sellest tootmiskohast tarnete katkestamine tekitasid vajaduse uute tootmiskohtade heakskiitmise järele, et tagada PD-lahuste tarnimine Euroopas. Et kõik artikli 31 kohase menetluse valmimiseks vajalikud andmed ei ole veel kättesaadavad, kasutatakse hindamisel etapiviisilist lähenemist, mille käigus inimravimite komitee võtab vastu mitu järjestikust arvamust.

Ilma et see piiraks artikli 31 kohast toimuvat menetlust, leiab inimravimite komitee, et on olemas piisavalt teavet käesoleva artikli 31 kohase menetluse raames teise arvamuse esitamiseks, milles soovitatakse lisada PD-lahuste asjakohastele müügilubadele USA tootmiskoht, võttes arvesse IV lisas sätestatud tingimusi. Üldiselt tuleb arvestada järgmist:

– kõikide raviainete kohta peavad olema olemas toimeainete põhitoimikud või asjakohased andmed ning raviained peavad vastama Euroopa farmakopöa nõuetele;

– kõiki lähtematerjale (sh abiaineid) tuleb piisaval määral ja regulaarselt kontrollida mikroobse saastumise ja endotoksiinide sisalduse suhtes, välja arvatud juhul, kui viimane ei ole põhjendatud;

– lahuste tootmisel kasutatav vesi ja muud abiained peavad täielikult vastama kohaldatavatele Euroopa farmakopöa monograafia nõuetele;

– kriitilisi töötlemisparameetreid ja piirväärtusi, näiteks lõppastme steriliseerimise praegused miinimumnormid, tuleb üle vaadata ning neid vastavalt töötlemisvõimalustele ja parimale tavale täiustada. Lõppastme steriliseerimisel tuleb vastavalt Euroopa farmakopöale kehtestada minimaalne

töötlemisaeg minimaalsel temperatuuril ning ühtlustada see kõikides asjaomastes tootmiskohtades. Sellest tulenevalt tuleb ühtlustada ka täidetud anumate biokoormuse spetsifikatsioonid. Steriliseerimisprotsess tuleb kooskõlas Euroopa farmakopöaga uuesti valideerida, kasutades bioloogilisi näitajaid.

Kõik Euroopa Liidu müügilubade tingimuste kohaselt müügile lastavad ravimid peavad läbima pädeva isiku standardse kontrolli; eelkõige peavad pädevad isikud veenduma, et toimeaineid toodetakse kooskõlas Euroopa Liidu hea tootmistava nõuetega.

Eeldatakse, et müügilubade hoidja kohaldab enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kõikides oma tootmiskohtades Castlebaris toimunu põhjal õpitu järeldusi, et tagada tarnitavate ravimite ohutus. Seetõttu tuleb võtta endotoksiinide kontrollimiseks kasutusele tundlikum, kineetiline turbidimeetriline *Limulus*'e amöbotsüütide lüsaadi (LAL) meetod ning vaadata kriitiliselt üle ja esitada uuesti kõikides tootmiskohtades kasutatavate tootmisprotsesside täielik kirjeldus. Nendes tootmiskohtades võidakse hiljem nõuda lisameetmete võtmist, kuid neid ei ole võimalik enne artikli 31 kohase toimuva menetluse lõppemist kindlaks määrata.

Inimravimite komitee hinnangul on äärmiselt oluline, et säilitatakse koordineeritus USAs asuvas tootmiskohas praegu kindlaks määratud tingimuste ülevaatamisel. Alates probleemi avastamisest Castlebaris on tarnete puhul kasutatud Euroopa ühtlustatud lähenemist ning artikli 31 kohane menetlus jätkub, kuni senised probleemid on lahendatud. Käesolev arvamus on teine seotud järjestikest arvamustest, mille tulemusena võidakse hiljem nõuda käesolevas arvamuses käsitletava tootmiskoha suhtes lisameetmete võtmist. Tingimuste koordineeritud ülevaatamine inimravimite komitees võimaldab teha asjakohaseid ühtlustatud muudatusi, millel on minimaalne mõju PD-lahuste tarnetele Euroopa Liidu turul.

Müügilubadele lisatootmiskoha lisamise ning ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Võttes arvesse, et:

- inimravimite komitee vaatas läbi muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete dialüüsilahuste kohta, mida toodetakse Castlebaris;
- Castlebaris avastatud probleemide analüüsimine jätkub ning peritoneaaldialüüsi lahuste tarnimine sellest müügilubade hoidja peamisest tootmiskohast Euroopas on katkestatud;
- peritoneaaldialüüsi lahuste saastumata partiid oli vaja kõikjal Euroopa Liidus teha patsientidele võimalikult kiiresti kättesaadavaks ning seetõttu peeti esmatähtsaks võtta kasutusele väljaspool Euroopa Majanduspiirkonda paiknevates Baxteri tootmiskohtades toodetavad alternatiivsed PD-lahused;
- inimravimite komitee on seisukohal, et on olemas piisavad kvaliteetsed andmed, mille alusel soovitada USAs paikneva tootmiskoha lisamist praegustele kohaldatavatele peritoneaaldialüüsi lahuste müügilubadele,

soovib inimravimite komitee muuta Baxteri kontserni ettevõtete ja nendega seotud ettevõtete dialüüsilahuste, mida toodetakse Castlebaris (vt I lisa), müügilubade tingimusi seoses USAs asuva tootmiskoha lisamisega; asjaomased ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede jaotiste muudatused on esitatud III lisas. Müügilubadega seotud tingimused on esitatud arvamuse IV lisas.