

Liite II

**EMAn tieteelliset johtopäätökset ja perusteet tuotantolaitoksen lisäämiselle
myyntilupiin ja valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee uuden laitoksen lisäämistä Baxter-konsernin ja sen tytäryhtiöiden (katso liite I) dialyysiliuosten (Dianeal PD4 ja Extraneal) nykyisiin myyntilupiin

Euroopan komissio on käynnistänyt direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn seurauksena Baxter-konsernin ja sen tytäryhtiöiden Castlebarissa tuottamissa dialyysiliuoksissa raportoitujen endotoksiinien määritysten rajojen ulkopuolisten tulosten seurauksena.

Tämä menettely vaikutti erityisesti peritoneaalidialyysiliuoksiin (PD) Dianeal, Extraneal ja Nutrineal. Kun otetaan huomioon näiden lääkevalmisteiden elintärkeä luonne, PD-liuosten puhtaita eriä oli tuotava potilaiden saataville kaikkialla EU:n alueella mahdollisimman nopeasti, minkä vuoksi etsittiin vaihtoehtoja. Dianeal-, Extraneal- ja Nutrineal-valmisteiden vaikeiden saatavuusrajoitusten vuoksi ja potilaiden vaihtoehtoihin PD-liuoksiin tai hoitoihin siirtymiseen liittyvän riskin vuoksi CHMP päätti, että Baxterin muissa tuotantolaitoksissa Euroopan talousalueen ulkopuolella valmistamien verrattavissa olevien valmisteiden käyttö tulisi asettaa etusijalle. Näin ollen näitä dialyysiliuoksia tuotiin Kanadasta, Singaporesta, Turkista ja Yhdysvalloista. Kysynnän täyttämiseksi PD-liuosten uudenlainen tuonti Kanadasta, Turkista ja Yhdysvalloista kasvoi. Singaporessa sijaitsevaa tuotantolaitosta käytettiin vain kerran, eikä sitä pidetä enää vaihtoehtona.

Kun otetaan huomioon myyntiluvottomien (tuotujen) PD-liuosten pitkään jatkuvan suurten määrien käytön todennäköisyys Euroopan unionin markkinoilla, ja jotta voitaisiin varmistaa myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden saatavuus EU:ssa, uusien tuotantolaitosten lisäämisen tueksi tarvittavien tietopakettien saamista nopeutettiin käynnissä olevan 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn osana. Niiden laitosten, joista valmisteita tällä hetkellä tuodaan (Kanada, Turkki ja Yhdysvallat), lisäämistä PD-liuosten nykyisiin myyntilupiin tukevat, saatavilla olevat tiedot toimitettiin. Lisäksi nopeutettiin yhden uuden Euroopassa (Puolassa) sijaitsevan tuotantolaitoksen, jonka odotetaan olevan täysin toiminnassa pian, lisäämistä tukevien tarvittavien tietopakettien saamista. Perimmäistä syytä ja Castlebarin toimitusten uudelleenalkamista koskevan tämänhetkisen epävarmuuden vuoksi tuotantolaitosten lisäämisellä myyntilupiin pyrittiin helpottamaan PD-liuosten tulevia saatavuusongelmia Euroopassa ja varmistaa, että riittävästi PD-liuoksia on saatavilla.

CHMP kävi läpi kaikki kyseisiä laitoksia koskevat tiedot. Huhtikuussa 2011 lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä oli riittävästi tietoa, jotta 31 artiklan mukaisesta arviointimenettelystä voitiin antaa ensimmäinen lausunto, jossa suositellaan Kanadan, Puolan ja Turkin tuotantolaitosten lisäämistä PD-liuoksille myönnettyihin myyntilupiin. Komissio teki asiasta päätöksen 12. toukokuuta 2011. 31 artiklan mukaisen arviointimenettelyn tässä vaiheessa on saatavilla riittävästi tietoa, jotta voidaan suositella myyntilupien muuttamista siten, että Yhdysvalloissa sijaitseva tuotantolaitos lisätään uutena tuotantolaitoksena, sillä kyseisessä laitoksessa ei havaittu merkittäviä laatuongelmia. Castlebarin tuotantolaitosta koskevaa lausuntoa ei voida tässä vaiheessa saattaa päätökseen, sillä myyntiluvan haltijan ratkaistavana on vielä ongelmia.

Castlebarissa havaittujen ongelmien arviointi ja tämän tuotantolaitoksen toimitusten keskeytyminen aiheuttivat tarpeen hyväksyä uusia tuotantolaitoksia, jotta varmistettaisiin PD-liuosten saatavuus Euroopassa. Vaikka kaikki käynnissä olevan 31 artiklan mukaisen menettelyn viimeistelyyn tarvittavat tiedot eivät ole saatavilla, arvioinnissa seurataan vaiheittaista menettelyä, minkä seurauksena ovat seuraavat CHMP:n lausunnot.

Siksi CHMP katsoo käynnissä olevaa 31 artiklan mukaista menettelyä rajoittamatta, että on olemassa riittävästi tietoa, jotta tästä 31 artiklan mukaisesta menettelystä voidaan antaa toinen lausunto, jossa suositellaan Yhdysvalloissa sijaitsevan tuotantolaitoksen lisäämistä asianmukaisesti PD-liuosten myyntilupiin liitteen IV ehtojen mukaisesti. Yleisesti ottaen seuraavat asiat tulee ottaa huomioon:

- Kaikkien lääkeaineiden tukena on oltava vaikuttavan aineen päätiedot sisältävät asiakirjat tai asianmukaiset tiedot ja niiden on täytettävä Euroopan farmakopean vaatimukset.
- Kaikille lähtöaineille (mukaan luettuina apuaineet) on tehtävä tyydyttävä rutiinivalvonta mikrobikontaminaation varalta ja, ellei ole perusteltua, endotoksiinitestaus.
- Injektioihin käytettävän veden ja muiden apuaineiden on täytettävä täysin Euroopan farmakopean monografian vaatimukset soveltuvin osin.

- Kriittisten prosessiparametrien ja esim. loppusteriloinnin rajojen nykyiset vähimmäisnormit on arvioitava ja niitä on parannettava prosessin mahdollisuuksien ja parhaan käytännön mukaisesti. Loppusterilointi on ilmoitettava vähimmäisaltistusajana vähimmäislämpötilalle Ph. Eur. -monografian mukaisesti, ja se on yhdenmukaistettava kaikissa kyseisissä laitoksissa. Tämän seurauksena myös täytettyjen astioiden kokonaismikrobimäärän määrittely on yhdenmukaistettava. Sterilointiprosessi on validoitava uudelleen biologisia indikaattoreita käyttäen Ph. Eur. -vaatimusten mukaisesti.

Kaikissa EU:n myyntilupien nojalla vapautetuissa valmisteissa tulee noudattaa tavanomaista kelpoisuusehdot täyttävän henkilön vapautusmenettelyä; erityisesti kelpoisuusehdot täyttävien henkilöiden tulee varmistaa, että vaikuttavat aineet on valmistettu EU:n hyvän valmistuskäytännön vaatimusten mukaisesti.

Käynnissä olevan 31 artiklan mukaiseen päätökseen saakka odotetaan, että myyntiluvan haltija toteuttaa kaikissa laitoksissaan Castlebarin löydöksistä opittujen seikkojen tulokset tuotteen turvallisen toimittamisen varmistamista varten. Näin ollen kaikissa laitoksissa on otettava käyttöön herkempi kineettinen turbidimetrisen limulus amebosyytti lisaatti (LAL) -menetelmä endotoksiinimäärittelyyn ja kaikkien tuotantolaitosten valmistusprosessien kriittisesti arvioitu kattava kuvaus on toimitettava uudelleen. Näiden laitosten osalta saatetaan myöhemmin vaatia lisätoimia, mutta näitä ei voida selvittää ennen käynnissä olevan 31 artiklan mukaisen menettelyn päättymistä.

CHMP pitää äärimmäisen tärkeänä jatkaa Yhdysvalloissa sijaitsevan laitoksen tällä hetkellä tunnistettujen olosuhteiden koordinoitua. Yhdenmukaistettu eurooppalainen saatavuusmenettely on ollut toiminnassa Castlebarissa ilmenneen ongelman havaitsemisen jälkeen, ja 31 artiklan mukainen menettely jatkuu, kunnes ilmenneet ongelmat on ratkaistu. Tämä lausunto on järjestyksessä toinen toisiinsa liittyvien lausuntojen sarjassa, ja niiden seurauksena lausunnon kohteena olevan laitoksen osalta saatetaan vaatia lisätoimia. CHMP:n olosuhteiden koordinoitu arviointi mahdollistaa asianmukaiset yhdenmukaiset muutokset siten, että ne vaikuttavat mahdollisimman vähän PD-liuosten toimituksiin EU:n markkinoille.

Perusteet tuotantolaitoksen lisäämiselle myyntilupiin ja valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- CHMP arvioi direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaista lausuntopyyntöä Baxter-konsernin ja sen tytäryhtiöiden dialyysiliuoksista, joita valmistetaan Castlebarissa
- Castlebarissa havaittujen ongelmien arviointi on käynnissä, eikä peritoneaalidialyysiliuoksia vapauteta tästä tuotantolaitoksesta, joka on myyntiluvan haltijan pääasiallinen toimittaja Euroopassa
- peritoneaalidialyysiliuosten puhtaita eräiä on tuotava potilaiden saataville kaikkialla EU:ssa mahdollisimman nopeasti, joten Baxterin muissa tuotantolaitoksissa Euroopan talousalueen ulkopuolella valmistamat vaihtoehtoiset PD-liuokset asetettiin etusijalle
- CHMP katsoo, että saatavilla on riittävästi laatu-tietoa, jotta Yhdysvalloissa sijaitsevan tuotantolaitoksen lisäämistä asianmukaisiin peritoneaalidialyysiliuosten nykyisiin myyntilupiin voidaan suositella

CHMP suosittelee, että myyntilupien ehtoja muutetaan Yhdysvalloissa sijaitsevan tuotantolaitoksen lisäämisen osalta ja joiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asianmukaiset muutokset esitetään liitteessä III Baxter-konsernin ja sen tytäryhtiöiden Castlebarissa (katso liite I) valmistettujen dialyysiliuosten osalta. . Myyntilupia koskevat ehdot on esitetty lausunnon liitteessä IV.