

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Pharmaceutics International Inc. (jäljempänä "PII"), jonka kotipaikka on Maryland, Yhdysvallat, on merkitty neljän EU:ssa myyntiluvan saaneen valmisteen valmistajaksi. Nämä tuotteet ovat keskitetyssä menettelyssä myyntiluvan saanut Ammonaps sekä kolme kansallisen myyntiluvan saanutta valmistetta Lutinus, Dutasteride Actavis ja SoliCol D3.

Helmikuussa 2016 Yhdistyneen kuningaskunnan lääkevirasto (MHRA) ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) suorittivat yhteisen tarkastuksen, jossa havaittiin vakavia ja merkittäviä puutteita ja pääteltiin, että PII ei noudata unionin lainsäädännössä määrättyjä velvoitteita ja/tai hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita.

Tarkastuksissa havaittiin seuraavat puutteet:

- vakavia puutteita, jotka liittyvät organisatorisiin ja teknisiin toimenpiteisiin, jotka ovat olleet riittämättömiä ristikontaminaation riskin minimoimiseksi samassa valmistuspaikassa ja samoin välinein valmistettujen vaarallisten ja vaarattomien valmisteiden välillä, sekä riittämättömään toimintaan laatuysikössä, jonka tarkoituksena on varmistaa laatujärjestelmän tehokas toiminta;
- merkittäviä puutteita, jotka liittyvät organisaation tietojen riittämättömään hallintaan, sterilointi- ja depyrogenointiprosesseihin ja vaaditun steriiliyden tason edellyttämien aseptisten toimenpiteiden riittämättömään valvontaan.

MHRA antoi PII:stä 15. kesäkuuta 2016 hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämistä koskevan lausunnon, jossa suositeltiin, että PII:ssä valmistettujen lääkevalmisteiden toimitusta EU:hun rajoitetaan ja nämä lääkevalmisteet vedetään takaisin, ellei niitä katsota kansanterveyden kannalta ratkaisevan tärkeiksi. MHRA antoi valmistuspaikalle hyvien tuotantotapojen noudattamisesta todistuksen, joka rajoittuu lääkevalmisteisiin, jotka kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ovat vahvistaneet kansanterveyden kannalta ratkaisevan tärkeiksi. Hyvien tuotantotapojen noudattamisesta annettu todistus on voimassa 30. kesäkuuta 2017 asti.

Lääkevalmistetta voi pitää ratkaisevan tärkeänä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä jäsenvaltiossa (kyseisissä jäsenvaltioissa) ja tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne.

Euroopan komissio käynnisti 17. kesäkuuta 2016 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn ja pyysi virastoa arvioimaan puutteiden mahdolliset vaikutukset Euroopan komission ja jäsenvaltioiden hyväksymien lääkevalmisteiden laatuun, turvallisuuteen ja riski-hyötysuhteeseen. Lääkevalmistekomitealta pyydettiin lausunto siitä, pitäisikö edellä mainitussa valmistuspaikassa valmistettujen lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa, perua tilapäisesti vai perua kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Ammonaps

Ammonaps on keskitetyssä menettelyssä myyntiluvan saanut valmiste, jonka vaikuttava aine on natriumfenyylibutyraatti. Sitä käytetään hoidettaessa virtsa-ainekierron häiriöitä, joihin liittyvät karbamyylifosfaattisyntetaasin, ornitiinitranskarbamylaasin tai arginiinimeripihkahapposyntetaasin puutostilat. Lääkettä voidaan käyttää kaikilla potilailla, joilla häiriö ilmenee jo vastasyntyneenä (täydellinen entsyymipuutos, joka ilmenee 28 ensimmäisen elinpäivän aikana). Sitä voidaan käyttää myös potilailla, joilla entsyymipuutos ilmenee myöhemmin (osittainen entsyymipuutos, joka ilmenee ensimmäisen elinkuukauden jälkeen) ja joilla on esiintynyt hyperammoneeminen enkefalopatia.

Ammonaps on saatavana valkoisina tabletteina (500 mg) ja rakeina (940 mg/g). PII on ainoa valmistuspaikka, joka on rekisteröity myyntilupa- loppuotteiden valmistajaksi.

Ammonapsin hyöty sen hyväksytyssä käyttöaiheessa eli virtsa-ainekierron häiriöiden hoidossa on yleisesti tunnustettu. Kyseessä on vakava sairaus, ja EU:ssa merkittävä osa potilaista saa siihen Ammonaps-hoitoa. Lisäksi potilaat tarvitsevat elinikäistä hoitoa, ja muita hoitovaihtoehtoja on vähän, koska vaihtoehtojen valmistajien toimituksessa on ongelmia ja joitakin niistä ei voida antaa nenä-mahaletkun tai gastrostomialetkun avulla, mikä on usein tarpeen. Ottaen huomioon sairauden luonteen ja sen tosiasian, että hoitovaihtoehtoja ei ole saatavissa kaikissa jäsenvaltioissa, lääkevalmistekomitea katsoo Ammonapsin olevan ratkaisevan tärkeä.

Ammonapsin turvallisuus virtsa-ainekierron häiriöiden hoidossa on yleisesti osoitettu. Hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämisestä aiheutuvat riskit voivat johtaa ristikontaminaatioon muiden valmistuspaikalla valmistettavien lääkkeiden, kuten hormonien, sytotoksiinien ja teratogeenien kanssa. Vaikka markkinoille saattamisen jälkeen ei ole saatu ilmoituksia ristikontaminaatiosta, vakavasti sairas ja pieni kohderyhmä (koska sairauden esiintyvyys on pieni) huomioon ottaen tällaisten ilmoitusten puutteen vuoksi asiasta ei saada riittävää varmuutta. Lääkkeiden turvallisuutta koskevan tietokannan luotettavuus tällaisen vaikutuksen havaitsemisessa on huono. Lisäksi turvallisuuden vaarantavat tapahtumat saattavat kehittyä vasta pitkän ajan kuluttua.

On yleisesti tunnustettu, että Ammonapsin valmistuksen siirtäminen erilliseen paikkaan, jossa käytetään erillisiä valmistusvälineitä, lisää varmuutta ja pienentää ristikontaminaation riskiä. Silti valmistuspaikan laatu- järjestelmässä on merkittäviä puutteita sekä siirtämisen että laadun valvonnassa. Hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättäminen muodostaa ennalta määrittelemättömän riskin, jota ei voida havaita luotettavasti markkinoille saattamisen jälkeisistä tiedoista. Jos merkittäviä ongelmia ei esiinny, PII:ssä valmistettavien erien turvallisuudesta ei saada riittävää varmuutta. Jo ennen vuotta 2015 alkanut asianmukaisen laadunvarmistuksen jatkuva puute on siksi vakava ongelma.

MHRA:n kesäkuussa 2015 suorittaman tarkastuksen jälkeen jo toteutettujen toimenpiteiden lisäksi käynnissä on parhaillaan myös muita toimenpiteitä, joilla on tarkoitus parantaa valmistuspaikassa sovellettavia laatu- järjestelmiä. Näitä toimenpiteitä ovat muun muassa kokeneen ulkopuolisen laadunhallinnan asiantuntijan käyttäminen ja pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön suorittaman eria koskevien asiakirjojen valvonnan parantaminen ETAn toimipaikassa, joka vastaa erien vapauttamisesta myyntiin. Kun valmiste tuodaan EU:hun, sille suoritetaan lisää testejä, jotta ennen myyntiin vapauttamista saadaan tarkasteltaviksi uusimman analyysin tulokset.

Koska ristikontaminaatiosta ei ole saatu ilmoituksia, ja ottaen huomioon, että valmiste on ratkaisevan tärkeä ja valmistustapaa on parannettu, minkä ansiosta ristikontaminaation riski on pystytty pienentämään, Ammonapsin toimitusta PII:stä suositellaan jatkettavan niille potilaille, joille ei ole saatavilla muuta hoitoa. Ammonapsia ei tule käyttää, mikäli saatavilla on potilaalle sopiva vaihtoehtoinen hoito. Jos potilaalle ei ole saatavilla vaihtoehtoja hoitoa, Ammonaps-rakeiden käyttö tulee rajoittaa niihin potilaisiin, joille valmiste on annettava nenä-mahaletkun tai gastrostomian avulla.

PII:lle hyvien tuotantotapojen noudattamisesta myönnetyn todistuksen viimeinen voimassaolopäivä on 30. kesäkuuta 2017. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa aina sovittuna ajankohtana raportti, jossa kerrotaan hyvien tuotantotapojen noudattamiseksi käynnistettyjen toimenpiteiden edistymisestä. Myyntiluvan haltijan on toimitettava 30. kesäkuuta 2017 mennessä todisteet siitä, että valmistusprosessi on hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun (tarkistetun) komission direktiivin 2003/94/EY vaatimusten mukainen, kuten direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdassa säädetään, sillä tämä on myyntiluvan saamisen edellytys.

Lääkevalmistekomitea panee kuitenkin merkille PII:stä annetun hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämisestä koskevan valvontaviranomaisen ilmoituksen, jossa suositellaan, että jäsenvaltioissa, jossa

tuotetta ei pidetä kansanterveydelle ratkaisevan tärkeänä, kaikki Pharmaceuticals Internationals Inc:sta peräisin olevat Ammonaps-erät on vedettävä takaisin ja niiden toimittaminen tästä valmistuspaikasta kielletään. PII:stä annetussa hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämisestä koskevassa ilmoituksessa selvennetään, että myyntiluvan haltioita pyydetään ottamaan yhteyttä asianomaiseen kansalliseen toimivaltaiseen viranomaiseen sen varmistamiseksi, katsotaanko niiden valmisteet alueella kansanterveydelle ratkaisevan tärkeiksi. Tämän noudattamatta jättämisestä koskevan ilmoituksen mukaan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on arvioitava niiden tuotteiden tärkeys, joita PII toimittaa, ja toteutettava toimenpiteitä jatkuvan toimituksen varmistamiseksi tarvittaessa. Lisäksi lääkevalmistekomitea suositteli, että asianmukaiset ilmoitukset tehtäisiin aikanaan, ja ehdotti tehtävän hoitoalan ammattilaisille suoria ilmoituksia (DHPC), joissa kerrotaan Ammonapsin käyttöä koskevan arvioinnin tuloksista ja päätelmistä. Suorat ilmoitukset hoitoalan ammattilaisille toimitettaisiin ennalta sovitun suunnitelman mukaisesti.

Lutinus (ja sen muut kauppanimet)

Lutinus on emätintabletti, joka sisältää 100 mg progesteronia. Sitä käytetään naisilla keltarauhasen toimintaa täydentävänä hedelmättömyyshoitojen lisänä. Tämä valmiste hyväksyttiin EU:ssa hajautetussa menettelyssä, johon osallistuivat kaikki 28 jäsenvaltiota. Viitejäsenvaltiona toimi Ruotsi. Lutinuksen hankkiminen PII:ltä lopetettiin vuonna 2014, ja sen valmistus siirrettiin kokonaan vaihtoehtoiseen paikkaan, joka on rekisteröity joulukuussa 2013.

Myyntiluvan haltijan laatimassa yksityiskohtaisessa arvioinnissa kaikista viimeisten viiden vuoden aikana saaduista valmistetta koskevista valituksista ei ollut yhtään valitusta, joka voitaisiin yhdistää mahdolliseen ristikontaminaatioon. Lutinuksen käyttöturvallisuutta koskevien 31. toukokuuta 2016 mennessä kerättyjen tietojen yksityiskohtaisessa arvioinnissa ei ilmennyt erityisiä turvallisuutta koskevia kysymyksiä, jotka liittyisivät hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämiseen. Hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättäminen muodostaa kuitenkin ennalta määrittelemättömän riskin, jota ei voida havaita luotettavasti markkinoille saattamisen jälkeen saaduista tiedoista. Jos merkittäviä ongelmia ei esiinny, PII:ssä valmistettavien erien turvallisuudesta ei saada riittävää varmuutta.

Koska kaikki EU:n jäsenvaltiot saavat tällä hetkellä vaihtoehtoisessa valmistuspaikassa valmistettua Lutinusta, sen saatavuudessa ei ole odotettavissa ongelmia.

PII:stä 15. kesäkuuta 2016 annetun hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämisestä koskevan ilmoituksen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä ja että Lutinuksen (ja muiden kauppanimien) myyntiluvan ehtoja tulisi muuttaa niin, että PII poistetaan valmistuspaikkaa koskevasta kohdasta.

Edellä mainittujen johtopäätösten lisäksi lääkevalmistekomitea pani merkille valvontaviranomaisen suositukset PII:n hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämisestä annetussa ilmoituksessa. Niiden mukaan kaikki Lutinus-erät Pharmaceuticals Internationals Inc:stä on vedettävä takaisin ja toimittaminen tästä valmistuspaikasta on kiellettävä.

Dutasteride Actavis (ja sen muut kauppanimet)

Dutasteride Actavis on lääkevalmiste, jonka vaikuttava aine on dutasteridi, joka on 5-alfareduktaasin estäjä. Dutasteride Actavis on tarkoitettu eturauhasen hyvälaatuisen liikakasvun hoitoon. Se sai myyntiluvan hajautetussa menettelyssä ensimmäistä kertaa 3. kesäkuuta 2015. Viitejäsenvaltiona toimi Tanska.

PII ei ole valmistanut valmisteesta yhtään myyntiin tarkoitettua erää, eikä niitä ole vapautettu myyntiin EU:n markkinoilla. Kaikki parhaillaan EU:n markkinoilla olevat Dutasteride Actavis -lääkevalmisteet on valmistettu vaihtoehtoisessa valmistuspaikassa, joka oli merkitty myyntilupaansa jo sitä myönnettäessä.

PII:stä 15. kesäkuuta 2016 annetun hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämistä koskevan ilmoituksen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä ja että Dutasteride Actavis -valmisteen (ja muiden kauppanimien) myyntilupien ehtoja tulisi muuttaa niin, että PII poistetaan valmistuspaikkaa koskevasta kohdasta.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 IU -tabletit ja SoliCol D3 50 000 IU -tabletit ovat lääkevalmisteita, jotka sisältävät vaikuttavana aineena 20 000 tai 50 000 kansainvälistä yksikköä kolekalsiferolia (D3-vitamiinin analogi). SoliCol D3 sai Yhdistyneessä kuningaskunnassa myyntiluvan kansallisessa menettelyssä 18. joulukuuta 2015.

Valmistetta ei ole vielä tuotu markkinoille, mutta myyntiluvan haltija on vahvistanut, että yhtään valmisteen myyntiin tarkoitettua erää ei ole valmistettu PII:ssä.

SoliCol D3 -valmisteen myyntilupa ei ole merkitty yhtään vaihtoehtoista valmistajaa. PII:stä annetun hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämistä koskevan todistuksen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä ja että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla SoliCol D3 -valmisteen myyntiluvat tulisi tilapäisesti perua.

Jotta SoliCol D3 -valmisteen myyntiluvan tilapäinen peruminen voitaisiin kumota, myyntiluvan haltijan on toimitettava todisteet siitä, että valmistusprosessi on hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun (tarkistetun) komission direktiivin 2003/94/EY mukainen, kuten direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdassa edellytetään.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Lääkevalmistekomitea

- otti huomioon direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn niiden lääkevalmisteiden osalta, joiden myyntilupa on Pharmaceutics International Inc, Maryland, Yhdysvallat, on merkitty valmistuspaikaksi;
- tarkasteli valvontaviranomaisen laatimaa tarkastusraporttia, raportioijan/rinnakkaisraportioijan arviointiraportteja ja myyntiluvan haltijoiden vastauksena lääkevalmistekomitean esittämiin kysymyksiin antamia kirjallisia tietoja;
- otti huomioon MHR:n PII:stä 15. kesäkuuta 2016 antaman hyvien tuotantotapojen noudattamatta jättämistä koskevan lausunnon, jossa suositeltiin, että PII:ssä valmistettujen lääkevalmisteiden toimitusta EU:hun rajoitetaan ja nämä lääkevalmisteet vedetään takaisin, ellei niitä katsota kansanterveyden kannalta ratkaisevan tärkeiksi;
- otti huomioon MHRA:n PII:lle hyvien tuotantotapojen noudattamisesta 15. kesäkuuta 2016 myöntämän todistuksen, joka rajoittuu kansanterveyden kannalta ratkaisevan tärkeiksi katsottuihin lääkevalmisteisiin ja joka on voimassa 30. kesäkuuta 2017 asti.

Ammonaps

- Ammonapsin myyntilupa ei ole merkitty yhtään vaihtoehtoista valmistuspaikkaa.
- Ottaen huomioon sairauden luonteen ja sen tosiasian, että kaikissa jäsenvaltioissa ei ole saatavissa hoitovaihtoehtoja, lääkevalmistekomitea pitää Ammonaps-valmistetta kansanterveyden kannalta ratkaisevan tärkeänä.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoo, että Ammonaps-valmisteen riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa ratkaisevan tärkeän käytön kannalta, ja suosittelee myyntiluvan muuttamista sillä ehdolla, että Ammonaps-valmisteen myyntiluvan haltija toimittaa 30. kesäkuuta 2017 mennessä todisteet siitä, että valmistusprosessi on hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 2003/94/EY vaatimusten mukainen, kuten direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdassa edellytetään.

Lutinus (ja sen muut kauppanimet)

- Lutinus-valmistetta valmistetaan tällä hetkellä sen myyntilupaan merkityssä vaihtoehtoisessa valmistuspaikassa.
- Lääkevalmistekomitea pani merkille, että PII:n valmistamia Lutinus-eriä on parhaillaan saatavilla EU:n markkinoilla.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että koska valmistuspaikka PII ei noudata hyviä tuotantotapoja, Lutinus-valmistetta koskevat direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että Lutinus-valmisteen (ja muiden kauppanimien) myyntilupaa muutetaan niin, että PII poistetaan valmistuspaikkaa koskevasta kohdasta.

Dutasteride (ja sen muut kauppanimet)

- Dutasteride Actavis -valmistetta valmistetaan tällä hetkellä sen myyntilupaan merkityssä vaihtoehtoisessa valmistuspaikassa.
- Lääkevalmistekomitea pani merkille, että yhtään PII:n valmistamaa Dutasteride Actavis -erää ei ole EU:n markkinoilla.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että koska valmistuspaikka PII ei noudata hyviä tuotantotapoja, Dutasteride Actavis -valmistetta koskevat direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että Dutasteride Actavis -valmisteen (ja muiden kauppanimien) myyntilupaa muutetaan niin, että PII poistetaan valmistuspaikkaa koskevasta kohdasta.

SoliCol D3

- SoliCol D3 -valmisteen myyntilupa ei ole merkitty yhtään vaihtoehtoista valmistuspaikkaa. Lääkevalmistekomitea pani merkille, että EU:n markkinoilla ei ole tällä hetkellä yhtään SoliCol D3 -erää.
- Lääkevalmistekomitea katsoo, että tällä hetkellä direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoo, että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla SoliCol D3 -valmisteen myyntiluvat tulisi tilapäisesti perua.

Jotta SoliCol D3 -valmisteen myyntiluvan tilapäinen peruminen voitaisiin kumota, myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava todisteet siitä, että valmistusprosessi on hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 2003/94/EY mukainen, kuten direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdassa säädetään.