

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Pharmaceutics International Inc. (PII), tvrtka koja se nalazi u Marylandu u SAD-u, u odobrenju za stavljanje lijeka u promet navedena je kao proizvođač četiriju proizvoda koja su odobrena u EU-u, uključujući centralno odobren proizvod Ammonaps i tri nacionalno odobrena proizvoda: Lutinus, Dutasteride Actavis i SoliCol D3.

Zajedničkom inspekcijom Regulatorne agencije za lijekove i zdravstvene proizvode (engl. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) i Uprave za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) u veljači 2016. utvrđeni su presudni i veliki nedostaci te je zaključeno da tvrtka PII nije bila usklađena sa zakonskim zahtjevima i/ili načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse, kako je predviđeno pravom Unije.

Utvrđeni su sljedeći nedostaci:

- presudni nedostaci povezani s propustom u organizaciji i tehničkim mjerama za umanjivanje rizika od unakrsne kontaminacije između opasnih i neopasnih proizvoda koji se proizvode u istim proizvodnim postrojenjima uporabom zajedničke opreme, kao i propusti jedinice za kvalitetu da zajamči učinkovit rad sustava kvalitete;
- glavni nedostaci povezani s propustima u upravljanju organizacijskim podacima, procesima sterilizacije i depirogenizacije te nedovoljna kontrola aseptičnih operacija radi pružanja potrebne razine osiguravanja sterilnosti.

MHRA je 15. lipnja 2016. izdala izjavu o nesukladnosti dobre proizvođačke prakse za tvrtku PII, u kojoj preporučuje ograničenje opskrbe u EU-u i opoziv medicinskih proizvoda proizvedenih na toj lokaciji osim ako se smatraju presudnima za javno zdravlje. MHRA je izdala odgovarajući certifikat o sukladnosti dobre proizvođačke prakse za lokaciju koji je ograničen na medicinske proizvode koje su nadležna nacionalna tijela potvrdila presudnima za javno zdravlje. Taj certifikat o sukladnosti dobre proizvođačke prakse valjan je do 30. lipnja 2017.

Može se zaključiti da je lijek izrazito važan na temelju procjene moguće neudovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost odgovarajućih alternativnih lijekova u dotičnoj državi članici (ili više njih) i, ako je primjereno, prirodu bolesti koja će se liječiti.

Europska komisija (EK) pokrenula je 17. lipnja 2016. postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ te je zatražila da Agencija procjeni mogući učinak nedostataka na kvalitetu, sigurnost te omjer koristi i rizika medicinskih proizvoda koje su odobrile Europska komisija i države članice. Od Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zatraženo je da izda mišljenje o tome trebaju li se odobrenja za stavljanje lijeka u promet za medicinske proizvode koji obuhvaćaju prethodno spomenutu lokaciju zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Ammonaps

Ammonaps je centralno odobren proizvod koji sadržava djelatnu tvar natrijev fenilbutirat. Namijenjen je liječenju bolesnika s poremećajima ciklusa ureje koji obuhvaćaju nedostatke karbamil-fosfat sintetaze, ornitin transkarbamilaze ili argininosukcinat sintetaze. Namijenjen je svim bolesnicima s neonatalnim nastupom (potpuni nedostaci enzima koji nastupaju u roku od prvih 28 dana života). Također je namijenjen bolesnicima s kasnijim nastupom bolesti (djelomični nedostaci enzima koji nastupaju nakon prvog mjeseca života) s poviješću hiperamonemične encefalopatije.

Ammonaps je dostupan u obliku bijelih ovalnih tableta (500 mg) i u granulama (940 mg/g). PII je jedina proizvodna lokacija registrirana u pogledu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za proizvodnju gotovih proizvoda.

Prednosti lijeka Ammonaps dobro su utemeljene u okviru njegove odobrene indikacije poremećaja ciklusa ureje. Riječ je o ozbiljnom stanju i znatan broj bolesnika u EU-u liječi se lijekom Ammonaps. Nadalje, bolesnicima je potrebno cjeloživotno liječenje, a ostale dostupne mogućnosti liječenja čine se ograničenima zbog zabrinutosti o opskrbi alternativama te činjenice da se neke od njih ne mogu primjenjivati nazogastričnim/gastrostomskim sondama, a to je često nužno u tih bolesnika. Stoga zbog prirode bolesti i nedostupnosti alternativnih terapija u svim državama članicama EU-a, CHMP lijek Ammonaps ocjenjuje izrazito važnim.

Sigurnosni profil lijeka Ammonaps dobro je utemeljen u poremećaja ciklusa ureje. Dodatni rizici zbog nesukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom mogli bi dovesti do moguće unakrsne kontaminacije s drugim lijekovima koji se proizvode na lokaciji, uključujući hormone, citotoksike i teratogene. Iako ne postoje izvješća o unakrsnoj kontaminaciji u okruženju nakon stavljanja lijeka u promet, uzimajući u obzir ciljnu populaciju koja je teško bolesna te malu populaciju bolesnika (jer je učestalost stanja vrlo mala), nedostatak takvih izvješća omogućuje samo nizak stupanj jamstva. Pouzdanost sigurnosne baze podataka u otkrivanju takva učinka vrlo je niska. Osim toga, svi bitni sigurnosni događaji mogu se razviti samo nakon dugog vremenskog razdoblja.

Potvrđeno je da prebacivanje proizvodnje lijeka Ammonaps u namjensko područje uporabom namjenske opreme pruža određeno jamstvo te se rizik unakrsne kontaminacije nakon te promjene smatra niskim. Ipak, sustav kvalitete na lokaciji proizvodnje i dalje je uvelike manjkav u pogledu kontrole promjena i nadzora kvalitete. Nesukladnost s dobrom proizvođačkom praksom predstavlja stupanj nemjerljivog rizika koji se ne može pouzdano otkriti na temelju podataka nakon puštanja lijeka u promet; zbog toga nedostatak bilo kakve bitne zabrinutosti ne može pružiti dovoljno jamstvo za sigurnost serija proizvedenih u tvrtki PII. Stoga ozbiljno zabrinjava dosljedan i kontinuiran nedostatak odgovarajućeg osiguravanja kvalitete još prije 2015.

Osim mjera koje su već provedene nakon prve inspekcije MHRA-e u lipnju 2015., trenutačno su u tijeku dodatne radnje u pogledu kvalitete radi poboljšavanja sustava kvalitete koji se provode na lokaciji proizvodnje. Te mjere obuhvaćaju pomoć iskusnih vanjskih stručnjaka specijaliziranih za upravljanje kvalitetom te unaprijeđenu kontrolu dokumenata o serijama koju vrši kvalificirana osoba na lokaciji u EGP-u odgovorna za puštanje serije u promet. Dodatno ispitivanje proizvoda pri uvozu u EU također je provedeno s novim nizom analitičkih rezultata prikupljenih prije puštanja u promet.

S obzirom na nedostatak izvješća o unakrsnoj kontaminaciji i uzimajući u obzir izrazitu važnost proizvoda te poboljšanja u proizvodnji, čime je smanjen rizik od unakrsne kontaminacije, preporučuje se da se nastavi opskrba lijekom Ammonaps iz tvrtke PII za bolesnike kojima nije dostupna druga mogućnost liječenja. Osim toga, Ammonaps se ne bio trebao upotrebljavati ako je dostupna mogućnost alternativnog liječenja koja je prikladna za bolesnika. Također, ako alternativne mogućnosti za bolesnike nisu dostupne, uporabu granula Ammonaps potrebno je ograničiti na bolesnike kojima je potrebna primjena nazogastričnom sondom ili gastrostomijom.

Trenutačni certifikat o sukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom tvrtke PII neće biti valjan nakon 30. lipnja 2017. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebao bi dostaviti izvješća o napretku kako bi izvijestio o napredovanju radnji koje su poduzete radi obnove sukladnosti s dobrim proizvođačkim praksama na lokaciji nakon svake faze u skladu s dogovorenim rokovima. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebao bi do 30. lipnja 2017. dostaviti dokaz da je proizvodni postupak u skladu sa zahtjevima Direktive Komisije 2003/94/EZ (kako je izmijenjena) o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse kao što je predviđeno člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ jer je to uvjet za odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Ne dovodeći u pitanje spomenute činjenice, CHMP prima na znanje izjavu o nesukladnosti tvrtke PII s dobrom proizvođačkom praksom koju je dalo nadzorno tijelo koje preporučuje da se sve serije lijeka Ammonaps iz tvrtke Pharmaceuticals International Inc. opozovu s tržišta u svim državama članicama u

kojima se taj lijek ne smatra izrazito važnim za javno zdravlje te da se zabrani opskrba tim lijekom s navedene proizvodne lokacije. U izjavi o nesukladnosti tvrtke PII s dobrom proizvođačkom praksom pojašnjava se da se od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet traži da stupe u kontakt s relevantnim nacionalnim nadležnim tijelom kako bi dokazali izrazitu važnost svojih proizvoda za javno zdravlje na području svojih država. U skladu s tom izjavom o nesukladnosti, nacionalno nadležno tijelo trebalo bi procijeniti jesu li lijekovi koje dostavlja tvrtka PII izrazito važni i provesti mjere kojima će zajamčiti trajnu opskrbu ondje gdje je ona potrebna.

Nadalje, CHMP je preporučio se pravodobno trebaju izdati odgovarajuća priopćenja te je predložio da se neposrednim priopćenjima za zdravstvene radnike izvijesti o ishodu ocjene i donesenih zaključaka povezanih s uporabom lijeka Ammonaps. Neposredna priopćenja za zdravstvene radnike potrebno je poslati u skladu s dogovorenim planom priopćavanja.

Lutinus (i povezani nazivi)

Lutinus je vaginalna tableta koja sadržava 100 mg progesterona i namijenjena je za lutealnu potporu u okviru programa liječenja neplodnih žena. Taj je proizvod odobren u EU-u decentraliziranim postupkom koji je obuhvaćao svih 28 država članica, pri čemu je Švedska bila referentna država članica. Nabava lijeka Lutinus od tvrtke PII zaustavljena je 2014., a proizvodnja proizvoda potpuno je premještena na alternativnu lokaciju registriranu u prosincu 2013.

Detaljna procjena svih izvješća o pritužbama na proizvod tijekom proteklih pet godina, koju je proveo nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nije otkrila ikakve pritužbe na proizvod koje bi mogle biti povezane s mogućom unakrsnom kontaminacijom. Također je provedena detaljna procjena kumulativnih sigurnosnih podataka o lijeku Lutinus do 31. svibnja 2016., ali u njoj nisu istaknute nikakve bitne zabrinutosti u pogledu sigurnosti u okviru nesukladnost s dobrom proizvođačkom praksom. Međutim, nesukladnost s dobrom proizvođačkom praksom predstavlja stupanj nemjerljivog rizika koji se ne može pouzdano otkriti na temelju podataka dobivenih nakon puštanja lijeka u promet te stoga nedostatak bilo kakve bitne zabrinutosti ne može pružiti dovoljno jamstvo za sigurnost serija proizvedenih u tvrtki PII.

Ne predviđa se manjak tog proizvoda s obzirom na to da se sve države članice EU-a trenutačno opskrbljuju lijekom Lutinus proizvedenim na alternativnoj proizvodnoj lokaciji.

Također, s obzirom na izjavu o nesukladnosti koja je 15. lipnja 2016. izdana za tvrtku Pharmaceutics International Inc., CHMP je smatrao da su pojedinosti i dokumenti predviđeni člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ netočni te da bi se uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka Lutinus (i povezanih naziva) u promet trebali izmijeniti kako bi se tvrtka Pharmaceutics International Inc. uklonila kao lokacija proizvodnje.

Uz gore navedene zaključke CHMP je naveo preporuke nadzornog tijela iz izjave o nesukladnosti tvrtke PII s dobrom proizvođačkom praksom da se opozovu sve serije lijeka Lutinus iz tvrtke Pharmaceutics International Inc. i da se opskrba s te proizvodne lokacije zabrani.

Dutasteride Actavis (i povezani nazivi)

Dutasteride Actavis medicinski je proizvod koji sadržava djelatnu tvar dutasterid, trostruki inhibitor 5 α -reduktaze. Lijek Dutasteride Actavis namijenjen je liječenju benigne hiperplazije prostate te je decentraliziranim postupkom prvi put odobren u EU-u 3. lipnja 2015., pri čemu je Danska bila referentna država članica.

Tvrtka PII nije proizvela nijednu komercijalnu seriju proizvoda niti je ijedna komercijalna serija proizvoda puštena u promet na tržištu EU-a. Svi medicinski proizvodi Dutasteride Actavis koji su trenutačno dostupni na tržištu EU-a proizvedeni su na alternativnoj proizvodnoj lokaciji koja je u trenutku odobrenja već bila registrirana u odobrenju za puštanju lijeka u promet.

S obzirom na izjavu o nesukladnosti koja je izdana za tvrtku Pharmaceuticals International Inc. 15. lipnja 2016., CHMP je smatrao da su pojedinosti i dokumenti predviđeni člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ netočni te da bi se uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka Dutasteride Actavis (i povezanih naziva) u promet trebali izmijeniti kako bi se tvrtka Pharmaceuticals International Inc. uklonila kao lokacija proizvodnje.

SoliCol D3

Tablete SoliCol D3 20 000 IU i tablete SoliCol D3 50 000 IU medicinski su proizvodi koji kao djelatnu tvar sadržavaju 20 000 ili 50 000 IU kolekalciferola (analogno vitaminu D3). SoliCol D3 odobren je u Ujedinjenoj Kraljevini nacionalnim postupkom 18. prosinca 2015.

Proizvod još nije stavljen na tržište te je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet potvrdio da se u tvrtki PII nije proizvela nijedna komercijalna serija proizvoda.

U odobrenju za stavljanje lijeka SoliCol D3 u promet nije registriran nijedan alternativni proizvođač. S obzirom na certifikat o nesukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom koji je izdan za Pharmaceuticals International, Inc., CHMP je smatrao da su pojedinosti i dokumenti predviđeni člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ netočni te da bi se stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, odobrenje za stavljanje lijeka SoliCol D3 u promet trebalo ukinuti.

Kako bi se ukinula obustava lijeka SoliCol D3, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dokazati da je proizvodni postupak u skladu s Direktivom Komisije 2003/94/EZ (kako je izmijenjena) o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse kako je navedeno u članku 8. stavku 3. Direktive 2001/83/EZ.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da

- CHMP je razmotrio postupak na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ za medicinske proizvode za koje je tvrtka Pharmaceuticals International Inc. iz Marylanda u SAD-u u odobrenju za stavljanje lijeka u promet navedena kao proizvodna lokacija;
- CHMP je pregledao izvješće inspekcije nadležnog tijela, izvješća (su)izvjestitelja o procjeni i dostupne podatke koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio u pisanom obliku kao odgovor na pitanja koja je postavio CHMP;
- CHMP je razmotrio izjavu o nesukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom za tvrtku Pharmaceuticals International Inc. koju je izdala MHRA 15. lipnja 2016. u kojoj preporučuje zabranu opskrbe u EU-u i opoziv medicinskih proizvoda proizvedenih na toj lokaciji ako se ne smatraju izrazito važnima za javno zdravlje;
- CHMP je razmotrio certifikat o sukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom za tvrtku Pharmaceuticals International Inc. koji je izdala MHRA 15. lipnja 2016., a koji je ograničen na medicinske proizvode koji se smatraju izrazito važnima za javno zdravlje i koji je valjan do 30. lipnja 2017.;

Ammonaps

- ne postoji alternativna proizvodna lokacija registrirana u odobrenju za stavljanje lijeka Ammonaps u promet;
- U svjetlu prirode bolesti i činjenice da alternative nisu dostupne u svim državama članicama, CHMP smatra da je Ammonaps izrazito važan za javno zdravlje;

CHMP stoga smatra da omjer prednosti i rizika za lijek Ammonaps i dalje ide u korist ključne uporabe te stoga predlaže da se odobrenje za stavljanje lijeka u promet izmijeni i uvjetuje time da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka Ammonaps u promet do 30. lipnja 2017. pruži dokaz da je proizvodni postupak u skladu s Direktivom Komisije 2003/94/EZ o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse kako je navedeno u članku 8. stavku 3. Direktive 2001/83/EZ.

Lutinus (i povezani nazivi)

- Lutinus se trenutno proizvodi na alternativnoj proizvodnoj lokaciji registriranoj u njihovu odobrenju za stavljanje lijeka u promet;
- CHMP je napomenuo da su serije lijeka Lutinus iz tvrtke Pharmaceuticals International Inc. trenutno dostupne na tržištu EU-a;
- zbog nepostojanja sukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom za proizvodnu lokaciju Pharmaceuticals International Inc. CHMP smatra da su pojedinosti i dokumenti za lijek Lutinus predviđeni člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ netočni.

CHMP stoga preporučuje da se odobrenje za stavljanje lijeka Lutinus (i povezanih naziva) u promet izmijeni kako bi se tvrtka Pharmaceutical International Inc. uklonila iz njihovih odobrenja za stavljanje u promet kao proizvodna lokacija.

Dutasteride (i povezani nazivi)

- Dutasteride Actavis trenutno se proizvodi na alternativnoj proizvodnoj lokaciji registriranoj u njihovu odobrenju za stavljanje lijeka u promet;
- CHMP je napomenuo da na tržištu EU-a nema serija lijeka Dutasteride Actavis iz tvrtke Pharmaceuticals International Inc.;
- zbog nepostojanja sukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom za proizvodnu lokaciju Pharmaceuticals International Inc. CHMP smatra da su pojedinosti i dokumenti za lijek Dutasteride Actavis predviđeni člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ netočni.

CHMP stoga preporučuje da se odobrenje za stavljanje lijeka Dutasteride Actavis (i povezanih naziva) u promet izmijeni kako bi se tvrtka Pharmaceutical International Inc. uklonila iz njihovih odobrenja za stavljanje u promet kao proizvodna lokacija.

SoliCol D3

- U odobrenju za stavljanje lijeka SoliCol D3 u promet nije registrirana alternativna proizvodna lokacija te je CHMP napomenuo da trenutno na tržištu EU-a nisu dostupne serije lijeka SoliCol D3;
- CHMP je zaključio da su pojedinosti i dokumenti predviđeni člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ trenutno netočni.

CHMP posljedično smatra da bi se na temelju članka 116. Direktive 2001/83/EZ trebalo ukinuti odobrenje za stavljanje lijeka SoliCol D3 u promet.

Kako bi se ukinula obustava lijeka SoliCol D3, nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora(ju) pružiti dokaz da je proizvodni postupak u skladu s Direktivom Komisije 2003/94/EZ o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse kako je navedeno u članku 8. stavku 3. Direktive 2001/83/EZ.