

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

A Pharmaceuticals International Inc. (PII), com sede em Maryland, EUA, encontra-se identificada como fabricante na Autorização de Introdução no Mercado de quatro medicamentos autorizados na UE, incluindo o medicamento aprovado centralmente Ammonaps e três medicamentos aprovados a nível nacional: Lutinus, Dutasteride Actavis e SoliCol D3.

Em fevereiro de 2016, uma inspeção conjunta da Agência Reguladora dos Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA) e a Agência Americana dos Medicamentos e da Alimentação (US Food and Drug Administration – FDA) detetou deficiências críticas e graves, tendo concluído que a PII não cumpria os requisitos legais e/ou os princípios e diretrizes das Boas Práticas de Fabrico (BPF) tal como estabelecidas na legislação da União.

Foram identificadas as seguintes deficiências:

- Deficiências críticas relacionadas com falhas nas medidas organizacionais e técnicas destinadas a minimizar o risco de contaminações cruzadas entre produtos perigosos e não perigosos fabricados na mesma instalação fabril, com recurso a equipamentos partilhados, bem como com falhas da unidade de qualidade para assegurar a operação eficaz do sistema de qualidade;
- Deficiências graves relacionadas com falhas na gestão dos dados organizacionais, processos de esterilização e despirogenação, bem como insuficiências no controlo das operações asséticas para proporcionar o nível necessário de garantia de esterilidade.

Em 15 de junho de 2016, a MHRA emitiu uma declaração de não conformidade com as BPF para a PII, tendo recomendado a restrição da distribuição na UE e a retirada do mercado dos medicamentos fabricados naquele local, exceto se considerados críticos para a saúde pública. A MHRA emitiu um certificado de conformidade com as BPF correspondente para o local, limitado aos medicamentos confirmados como críticos para a saúde pública pelas Autoridades Nacionais Competentes. Este certificado de conformidade com as BPF é válido até 30 de junho de 2017.

Um medicamento poderá ser considerado crítico com base na avaliação da potencial necessidade médica não satisfeita, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados no(s) Estado(s)-Membro(s) em causa e, conforme apropriado, a natureza da doença a ser tratada.

Em 17 de junho de 2016, a Comissão Europeia (CE) iniciou um procedimento de consulta previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, e solicitou à Agência que avaliasse o impacto potencial das deficiências sobre a qualidade, a segurança e o perfil de benefício-risco dos medicamentos autorizados pela Comissão Europeia e pelos Estados-Membros. Foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer quanto à manutenção, alteração, suspensão ou revogação das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que incluem o local acima mencionado.

Resumo da avaliação científica

Ammonaps

Ammonaps é um medicamento centralmente autorizado que contém a substância ativa fenilbutirato de sódio. Está indicado para o tratamento de doentes com perturbações do ciclo da ureia (UCD) envolvendo deficiências da carbamilsfotato sintetase, ornitina transcarbamilase ou argininosuccinato sintetase. Está indicado em todos os doentes com apresentação de início neonatal (deficiências enzimáticas totais, manifestadas nos primeiros 28 dias de vida). Está também indicado em doentes com doença de início tardio (deficiências enzimáticas parciais, manifestadas após o primeiro mês de vida) e que apresentem uma história de encefalopatia hiperamonémica.

O Ammonaps encontra-se disponível na forma de comprimidos ovais brancos (500 mg) e grânulos (940 mg/g). A PII constitui o único local de fabrico do produto acabado registado na Autorização de Introdução no Mercado.

Os benefícios do Ammonaps na sua indicação aprovada para o tratamento das perturbações do ciclo da ureia encontram-se bem estabelecidos. Trata-se de uma doença grave, existindo um número significativo de doentes na UE que recebem tratamento com Ammonaps. Além disso, os doentes necessitam de um tratamento continuado e as outras opções de tratamento disponíveis parecem limitadas devido a preocupações relativas à disponibilidade de alternativas e ao facto de algumas destas opções não poderem ser administradas por via de sondas nasogástricas/de gastrostomia, uma necessidade frequente nestes doentes. Com base na natureza da doença e no facto de não existirem alternativas terapêuticas em todos os Estados-Membros, o CHMP considerou o Ammonaps crítico.

O perfil de segurança de Ammonaps nas perturbações do ciclo da ureia encontra-se bem estabelecido. Os riscos adicionais devidos à não conformidade com as BPF podem levar potencialmente a uma contaminação cruzada com outros medicamentos produzidos no local, incluindo hormonas, agentes citotóxicos e teratogénicos. Apesar de não existirem comunicações de contaminação cruzada no período de pós-comercialização, tendo em consideração a população alvo, que se encontra gravemente doente, e o facto de se tratar de uma população bastante reduzida (dado que a prevalência da doença é muito baixa), a ausência destas comunicações proporciona apenas um nível limitado de tranquilização. É pouco provável que a base de dados de segurança consiga detetar um tal efeito. Adicionalmente, quaisquer eventos significativos relativos à segurança podem apenas desenvolver-se passado um longo período de tempo.

Reconhece-se que a mudança do fabrico de Ammonaps para uma área exclusiva e utilizando equipamento exclusivo proporciona alguma tranquilização e considera-se que, após esta mudança, o risco de contaminação cruzada será baixo. No entanto, o sistema de qualidade nas instalações de fabrico é ainda manifestamente insuficiente em termos do controlo das alterações e da supervisão da qualidade. O não cumprimento das boas práticas de fabrico representa um grau de risco não quantificável que não pode ser detetado fidedignamente através dos dados de pós-comercialização; por conseguinte, a ausência de preocupações significativas não pode proporcionar um grau de confiança suficiente na segurança dos lotes fabricados na PII. A insuficiência consistente e contínua de uma garantia de qualidade adequada desde antes de 2015 é, assim, uma forte preocupação.

Em adição às medidas já implementadas na sequência da inspeção inicial pela MHRA, em junho de 2015, encontram-se em curso ações adicionais no que respeita à qualidade, as quais se destinam a melhorar os sistemas de qualidade implementados no local de fabrico. Estas medidas incluem o apoio de especialistas externos especializados em Gestão de Qualidade e a melhoria do controlo da documentação dos lotes pela Pessoa Qualificada responsável pela libertação dos lotes nas instalações do EEE. Foi ainda implementada a realização de testes adicionais ao medicamento aquando da sua importação para a UE, os quais geram um novo conjunto de resultados analíticos antes da sua libertação.

Dada a ausência de comunicações de contaminação cruzada, e tomando em consideração que estes medicamentos são considerados críticos e que as melhorias no processo de fabrico reduziram o risco de contaminação cruzada para baixo, recomenda-se que se mantenha o fornecimento de Ammonaps por parte da PII para a população de doentes para os quais não existe outra opção de tratamento disponível. Adicionalmente, o Ammonaps não deverá ser utilizado caso exista uma opção de tratamento alternativa disponível e adequada para o doente. Igualmente, a não ser que não existam opções alternativas para os doentes, a utilização de Ammonaps grânulos deverá ser limitada a doentes que necessitem da sua administração através de sonda nasogástrica ou de gastrostomia.

O certificado de conformidade com as BPF atual deixará de ser válido após 30 de junho de 2017. O titular da AIM deverá fornecer relatórios de progresso de modo a informar acerca do estado de desenvolvimento das ações tomadas para repor a conformidade das instalações com as BPF, após cada etapa identificada e de acordo com os prazos acordados. Até 30 de junho de 2017, o titular da AIM deverá fornecer evidências de que o processo de fabrico cumpre os requisitos da Diretiva 2003/94/CE da Comissão (na última redação que lhe foi dada) que estabelece os princípios e diretrizes das BPF, conforme previsto no n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE, uma vez que esta é uma condição para a autorização de introdução no mercado.

Não obstante o acima exposto, o CHMP toma nota da declaração da Autoridade de Fiscalização de não conformidade da PII com as BPF, que recomenda a retirada do mercado, assim como a proibição do fornecimento, de todos os lotes de Ammonaps fabricados pela Pharmaceutics International Inc nos Estados-Membros em que o medicamento não é considerado crítico para a saúde pública. A declaração de não conformidade da PII com as BPF esclarece que os titulares de autorizações de introdução no mercado devem contactar as Autoridades Nacionais Competentes (ANC) a fim de averiguar se os seus medicamentos são considerados críticos, do ponto de vista clínico, para a saúde pública no seu território. De acordo com esta declaração de não conformidade, as ANC devem avaliar se estes medicamentos são críticos ao serem fornecidos pela PII e aplicar medidas que garantam o fornecimento contínuo, sempre que apropriado.

Além disso, o CHMP recomendou que, em tempo oportuno, deverão ser emitidas comunicações adequadas, tendo proposto Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde (DHPC) que informem sobre os resultados da revisão e as conclusões relativas à utilização do Ammonaps. As DHPC deverão ser enviadas em conformidade com o plano de comunicação acordado.

Lutinus (e nomes associados)

Lutinus é um comprimido vaginal que contém 100 mg de progesterona, indicado para o suporte lúteo, enquanto parte de um programa de tratamento da infertilidade em mulheres. Este medicamento foi aprovado na UE através de um procedimento descentralizado que incluiu todos os 28 Estados-Membros, com a Suécia como Estado-Membro de referência. O fornecimento de Lutinus por parte da PII foi interrompido em 2014, tendo o fabrico do medicamento sido transferido integralmente para um local alternativo registado em dezembro de 2013.

Uma avaliação detalhada de todos os relatórios de reclamações sobre o medicamento nos últimos 5 anos fornecidos pelo titular da AIM não revelou qualquer reclamação sobre o medicamento que pudesse estar relacionada com uma potencial contaminação cruzada. Realizou-se igualmente uma avaliação detalhada dos dados de segurança cumulativos relativos ao Lutinus, até 31 de maio de 2016, a qual não originou quaisquer preocupações de segurança significativas relacionadas com a não conformidade com as BPF. No entanto, o não cumprimento das boas práticas de fabrico representa um grau de risco não quantificável que não pode ser detetado fidedignamente através dos dados de pós-comercialização; por conseguinte, a ausência de preocupações significativas não pode proporcionar um grau de confiança suficiente na segurança dos lotes fabricados na PII.

Uma vez que todos os Estados-Membros da UE recebem atualmente Lutinus produzido nas instalações de fabrico alternativas, não se prevê que possa ocorrer uma escassez do medicamento.

Igualmente, considerando a declaração de não conformidade que foi emitida para a Pharmaceutics International Inc. no dia 15 de junho de 2016, o CHMP considerou que as informações e os documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE estão incorretos e que os termos da Autorização de Introdução no Mercado de Lutinus (e nomes associados) devem ser alterados de modo a retirar a Pharmaceutics International Inc. como local de fabrico.

Para além das conclusões acima mencionadas, o CHMP registou as recomendações da Autoridade de Fiscalização, na sua declaração de não conformidade da PII com as BPF, para que todos os lotes de Lutinus fabricados pela Pharmaceutics Internationals Inc sejam retirados do mercado e o seu fornecimento proibido.

Dutasteride Actavis (e nomes associados)

Dutasteride Actavis é um medicamento que contém a substância ativa dutasterida, um inibidor triplo da 5 α -redutase. Dutasteride Actavis está indicado para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata, tendo sido autorizado pela primeira vez na UE em 3 de junho de 2015 através de um procedimento descentralizado, com a Dinamarca como Estado-Membro de referência.

Não foram lançados no mercado da UE nem foram produzidos lotes comerciais do medicamento pela PII. Todos os medicamentos Dutasteride Actavis atualmente disponíveis no mercado da UE foram fabricados num local de fabrico alternativo que já se encontrava registado na Autorização de Introdução no Mercado na altura da aprovação.

Considerando a declaração de não conformidade que foi emitida para a Pharmaceutics International Inc. no dia 15 de junho de 2016, o CHMP considerou que as informações e os documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE estão incorretos e que os termos da Autorização de Introdução no Mercado de Dutasteride Actavis (e nomes associados) devem ser alterados de modo a retirar a Pharmaceutics International Inc. como local de fabrico.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 UI comprimidos e SoliCol D3 50 000 UI comprimidos são medicamentos que contêm 20 000 ou 50 000 UI de colecalciferol (um análogo da vitamina D3) como substância ativa. SoliCol D3 foi aprovado no Reino Unido através de um procedimento nacional, em 18 de dezembro de 2015.

O medicamento não foi ainda introduzido no mercado e o titular da AIM confirmou que não foram produzidos lotes comerciais do medicamento pela PII.

Não existe um fabricante alternativo registado na Autorização de Introdução no Mercado do SoliCol D3. Considerando a declaração de não conformidade que foi emitida para a Pharmaceutics International Inc., o CHMP considerou que as informações e os documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE estão incorretos e que, por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, as autorizações de introdução no mercado de SoliCol D3 devem ser suspensas.

Para que a suspensão da autorização de introdução no mercado de SoliCol D3 seja levantada, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá fornecer evidências de que o processo de fabrico cumpre os requisitos da Diretiva 2003/94/CE da Comissão (na última redação que lhe foi dada) que estabelece os princípios e diretrizes das BPF, conforme previsto no n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP teve em conta o procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativo aos medicamentos para os quais a Pharmaceutics International Inc, Maryland, EUA se encontra incluída nas Autorizações de Introdução no Mercado como local de fabrico;
- O CHMP reviu o relatório da inspeção fornecido pela Autoridade de Fiscalização, os relatórios de avaliação do (co-) relator e os dados disponíveis apresentados por escrito pelo titular da AIM em resposta às questões apresentadas pelo CHMP;

- O CHMP teve em consideração a Declaração de Não Conformidade com as BPF emitida para a Pharmaceuticals International Inc. pela MHRA, em 15 de junho de 2016, a qual recomendava a restrição da distribuição na UE e a retirada do mercado dos medicamentos fabricados naquele local, exceto se considerados críticos para a saúde pública;
- O CHMP teve em consideração o certificado de conformidade com as BPF emitido para a Pharmaceuticals International Inc. pela MHRA, em 15 de junho de 2016, o qual se encontra limitado aos medicamentos considerados críticos para a saúde pública e é válido até 30 de junho de 2017;

Ammonaps

- Não existem instalações de fabrico alternativas registadas na Autorização de Introdução no Mercado do Ammonaps;
- Com base na natureza da doença e no facto de não existirem alternativas terapêuticas em todos os Estados-Membros, o CHMP considerou o Ammonaps crítico para a saúde pública;

Em consequência, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco para o Ammonaps permanece favorável para utilização crítica e, por conseguinte, recomenda que as Autorizações de Introdução no Mercado sejam alteradas e sujeitas à condição de que o titular da Autorização de Introdução no Mercado do Ammonaps forneça evidências, até 30 de junho de 2017, de que o processo de fabrico cumpre os requisitos da Diretiva 2003/94/CE da Comissão que estabelece os princípios e diretrizes das BPF, conforme previsto no n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE.

Lutinus (e nomes associados)

- Lutinus é atualmente fabricado num local de fabrico alternativo registado na Autorização de Introdução no Mercado do medicamento;
- O CHMP notou que existem atualmente disponíveis no mercado da UE lotes de Lutinus fabricados pela Pharmaceuticals International Inc.
- O CHMP considera que, não existindo conformidade com as BPF do local de fabrico Pharmaceuticals International Inc., as informações e os documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE estão incorretos.

Em consequência, o CHMP recomenda que a Autorização de Introdução no Mercado do Lutinus (e nomes associados) deve ser alterada de modo a retirar a Pharmaceuticals International Inc. como local de fabrico das respetivas Autorizações de Introdução no Mercado.

Dutasteride (e nomes associados)

- Dutasteride Actavis é atualmente fabricado num local de fabrico alternativo registado na Autorização de Introdução no Mercado do medicamento.
- O CHMP notou que não existem lotes de Dutasteride Actavis fabricados pela Pharmaceuticals International Inc. no mercado da UE.
- O CHMP considera que, não existindo conformidade com as BPF do local de fabrico Pharmaceuticals International Inc., as informações e os documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE estão incorretos.

Em consequência, o CHMP recomenda que a Autorização de Introdução no Mercado de Dutasteride Actavis (e nomes associados) deve ser alterada de modo a retirar a Pharmaceuticals International Inc. como local de fabrico das respetivas Autorizações de Introdução no Mercado.

SoliCol D3

- Não existem instalações de fabrico alternativas registadas na Autorização de Introdução no Mercado do SoliCol D3 e o CHMP notou que atualmente não existem lotes de SoliCol D3 disponíveis no mercado da UE;
- O CHMP considera que, no momento presente, as informações e os documentos fornecidos ao abrigo do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE estão incorretos.

Em consequência, o CHMP considera que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, as autorizações de introdução no mercado de SoliCol D3 devem ser suspensas.

Para que a suspensão da autorização de introdução no mercado de SoliCol D3 seja levantada, o(s) titular(es) da Autorização de Introdução no Mercado deverá(ão) fornecer evidências de que o processo de fabrico cumpre os requisitos da Diretiva 2003/94/CE da Comissão que estabelece os princípios e diretrizes das BPF, conforme previsto no n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE.