

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Spoločnosť Pharmaceuticals International Inc. (PII) so sídlom v Marylande, USA, je uvedená ako výrobca v povolení na uvedenie na trh pre štyri lieky povolené v EÚ vrátane centralizovane povoleného lieku Ammonaps a troch vnútroštátne povolených liekov: Lutinus, Dutasteride Actavis a SoliCol D3.

Pri kontrole, ktorú vo februári 2016 vykonala regulačná agentúra pre lieky a zdravotnícke výrobky MHRA spolu s americkým úradom pre lieky a potraviny FDA, sa zistili kritické a závažné nedostatky, pričom sa dospelo k záveru, že spoločnosť PII nevyhovuje právnym požiadavkám a/alebo zásadám a usmerneniam správnej výrobnéj praxe (GMP), ktoré sú stanovené v právnych predpisoch Únie.

Zistili sa tieto nedostatky:

- kritické nedostatky týkajúce sa zlyhania organizačných a technických opatrení na minimalizovanie rizika krížovej kontaminácie medzi nebezpečnými a bezpečnými liekmi vyrobenými v rovnakých výrobných zariadeniach použitím spoločného vybavenia, ako aj zlyhania jednotky kvality na zabezpečenie účinného fungovania systému kvality,
- závažné nedostatky týkajúce sa organizačných zlyhaní správy údajov, procesu sterilizácie a depyrogenácie a nedostatočnej kontroly aseptických činností na zabezpečenie potrebnej úrovne zaistenia sterility.

Agentúra MHRA vydala 15. júna 2016 pre PII vyhlásenie o nedodržiavaní zásad GMP (SNC) a odporučila obmedziť dodávky v EÚ a stiahnuť lieky vyrobené na tomto mieste, ak sa nepovažujú za dôležité pre verejné zdravie. Agentúra MHRA vydala pre miesto zodpovedajúci certifikát o dodržiavaní zásad GMP s obmedzením na lieky, ktoré príslušné vnútroštátne orgány potvrdili ako dôležité pre verejné zdravie. Tento certifikát o dodržiavaní zásad GMP platí do 30. júna 2017.

Liek sa môže považovať za dôležitý na základe vyhodnotenia potenciálnej nenaplnenej zdravotnej potreby lieku s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte a v prípade potreby tiež s ohľadom na povahu liečeného ochorenia.

Európska komisia (EK) iniciovala 17. júna 2016 konanie o postúpení veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadala agentúru, aby posúdila možný vplyv nedostatkov na kvalitu, bezpečnosť a pomer prínosu a rizika liekov, ktoré povolila Európska komisia a členské štáty. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vydal stanovisko, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých sa uvádza spomínané výrobné miesto, zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Ammonaps

Ammonaps je centralizovane povolený liek obsahujúci účinnú látku fenylbutyrát sodný. Liek je indikovaný na liečbu pacientov s poruchami cyklu močoviny (UCD) spojenými s nedostatkom karbamylfosfátsyntetázy, ornitíntranskarbamylázy alebo arginínsukcinátsyntetázy. Liek je indikovaný u všetkých pacientov s nástupom ochorenia po narodení (úplný nedostatok enzýmov, ktorý sa prejaví počas prvých 28 dní života). Liek je tiež indikovaný u pacientov s neskorým nástupom ochorenia (čiasťoný nedostatok enzýmov, ktorý sa prejaví po prvom mesiaci života), ktorí majú v anamnéze hyperamonemickú encefalopatiu.

Liek Ammonaps je k dispozícii vo forme bielych oválnych tabliet (500 mg) a granulátu (940 mg/g). PII sa v povolení na uvedenie na trh uvádza ako jediné registrované výrobné miesto na výrobu finálnych liekov.

Prínosy lieku Ammonaps v schválenej indikácii poruchy cyklu močoviny sú náležite stanovené. Je to závažné ochorenie a liekom Ammonaps sa je v EÚ liečený značný počet pacientov. Títo pacienti

potrebujú celoživotnú liečbu a ďalšie dostupné možnosti liečby sa zdajú obmedzené vzhľadom na výhrady týkajúce sa dodávky alternatív a vzhľadom na to, že niektoré z týchto liekov sa nemôžu podávať cez nazogastrickú/gastrostomickú hadičku, čo je u týchto pacientov často potrebné. Vzhľadom na povahu choroby a skutočnosť, že neexistuje alternatívna liečba vo všetkých členských štátoch, výbor CHMP považuje liek Ammonaps za dôležitý.

Bezpečnostný profil lieku Ammonaps pri poruchách cyklu močoviny je náležite stanovený. Ďalšie riziká zapríčinené nedodržiavaním zásad GMP môžu potenciálne viesť ku krížovej kontaminácii inými liekmi vyrobenými na mieste vrátane hormónov, cytotoxických liekov a teratogénov. Hoci po uvedení lieku na trh neboli hlásené žiadne prípady krížovej kontaminácie, vzhľadom na to, že cieľová populácia, ktorá je vážne chorá, je malá populácia pacientov (keďže výskyt tohto ochorenia je veľmi nízky), neexistencia takýchto hlásení poskytuje len slabé uistenie. Spoľahlivosť databázy bezpečnosti na zistenie takéhoto účinku je veľmi nízka. Akékoľvek významné udalosti týkajúce sa bezpečnosti sa totiž môžu objaviť až po dlhom čase.

Uznáva sa, že presunutie výroby lieku Ammonaps na určené miesto použitím určeného vybavenia poskytuje určité ubezpečenie a riziko krížovej kontaminácie po zavedení tejto zmeny sa považuje za nízke. Systém kvality na výrobnom mieste je však stále výrazne nedostatočný, pokiaľ ide o kontrolu zmeny a dohľad nad kvalitou. Nedodržiavanie zásad správnej výrobných praxe predstavuje stupeň nevyčísliteľného rizika, ktoré sa nedá spoľahlivo zistiť na základe údajov po uvedení na trh; teda neprítomnosť významných výhrad nemôže poskytnúť dostatočné uistenie o bezpečnosti šarží vyrobených na mieste PII. Konzistentná a pretrvávajúca neprítomnosť zabezpečenia primeranej kvality pred rokom 2015 je preto závažná výhrada.

Okrem opatrení, ktoré už boli zavedené po prvej kontrole vykonanej agentúrou MHRA v júni 2015, v súčasnosti prebiehajú ďalšie činnosti týkajúce sa kvality na zlepšenie systémov kvality zavedených na výrobnom mieste. K týmto opatreniam patrí využitie pomoci skúsených externých špecialistov v oblasti riadenia kvality a zvýšená kontrola dokumentov týkajúcich sa šarží kvalifikovanou osobou zodpovednou za uvoľnenie šarží do EHP. Zaviedlo sa tiež ďalšie testovanie lieku dovážaného do EÚ s novým súborom analytických výsledkov, ktoré boli vygenerované pred uvoľnením.

Vzhľadom na neprítomnosť hlásení o krížovej kontaminácii a vzhľadom na dôležitosť lieku a zlepšenia vo výrobe, ktoré výrazne znížili riziko krížovej kontaminácie, odporúča sa naďalej dodávať liek Ammonaps z miesta PII pre populáciu pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii žiadne iné možnosti liečby. Liek Ammonaps sa nemá používať, ak je k dispozícii alternatívna možnosť liečby, ktorá je vhodná pre pacienta. Ak nie sú pre pacientov k dispozícii žiadne alternatívne možnosti, použitie granulátu Ammonaps sa má obmedziť na pacientov, ktorým sa liek musí podávať cez nazogastrickú alebo gastrostomickú hadičku.

Súčasný certifikát o dodržiavaní zásad GMP na mieste PII už nebude platiť od 30. júna 2017. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží správy o pokroku s cieľom informovať o priebehu činností vykonávaných na obnovu dodržiavania zásad GMP na mieste vždy, keď sa dosiahne identifikovaný míľnik v súlade so schváleným časovým harmonogramom. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží do 30. júna 2017 dôkazy, že výrobný proces zodpovedá požiadavkám smernice Komisie 2003/94/ES (v znení zmien) stanovujúcej zásady a usmernenia GMP požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES, keďže je to podmienka vydania povolenia na uvedenie na trh.

Bez ohľadu na predchádzajúci text výbor CHMP vzal na vedomie vyhlásenie o nedodržiavaní zásad GMP pre PII od úradu pre dohľad, v ktorom sa odporúča stiahnuť všetky šarže lieku Ammonaps od spoločnosti Pharmaceutics International Inc. v členských štátoch, kde sa liek Ammonaps nepovažuje za dôležitý pre verejné zdravie a zakázať dodávky z tohto výrobného miesta. Vo vyhlásení o nedodržiavaní zásad GMP pre PII sa spresňuje, že držiteľia povolení na uvedenie na trh sa majú obrátiť na zodpovedné vnútroštátne orgány (NCA), aby overili, či sa ich lieky považujú zo

zdravotného/lekárskeho hľadiska za dôležité pre verejné zdravie na ich území. Na základe tohto vyhlásenia o nedodržíavaní zásad majú príslušné vnútroštátne orgány posúdiť dôležitosť liekov dodávaných spoločnosťou Pharmaceutics International Inc. a v prípade potreby prijať opatrenia na zabezpečenie nepretržitej dodávky.

Výbor CHMP okrem toho odporučil, aby bolo vydané príslušné oznámenie a navrhol priame oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) s cieľom informovať o výsledku preskúmania a dosiahnutých záveroch v súvislosti s používaním lieku Ammonaps. DHPC bude zaslané v súlade so schváleným plánom oznámenia.

Lutinus (a súvisiace názvy)

Liek Lutinus je vaginálna tableta obsahujúca 100 mg progesterónu a je indikovaný na luteálnu podporu v rámci liečebného programu pre neplodné ženy. Tento liek bol v EÚ povolený decentralizovaným postupom zahrňujúcim všetkých 28 členských štátov, pričom referenčným členským štátom bolo Švédsko. Výroba lieku Lutinus na mieste PII sa skončila v roku 2014 a presťahovala sa na iné miesto zaregistrované v decembri 2013.

Pri dôkladnom posudzovaní všetkých sťažností súvisiacich s liekom za posledných päť rokov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa nezistila žiadna sťažnosť na liek, ktorá by mohla súvisieť s možnou krížovou kontamináciou. Uskutočnilo sa tiež dôkladné posúdenie kumulatívnych bezpečnostných údajov o lieku Lutinus až do 31. mája 2016, pričom sa nezistili žiadne významné výhrady týkajúce sa bezpečnosti súvisiace s nedodržíavaním zásad GMP. Nedodržíavanie zásad správnej výrobnéj praxe však predstavuje stupeň nevyčísliteľného rizika, ktoré sa nemôže spoľahlivo zistiť na základe údajov po uvedení na trh, a preto neprítomnosť významných výhrad nemôže poskytnúť dostatočné uistenie o bezpečnosti šarží vyrobených na mieste PII.

Vzhľadom na to, že všetky členské štáty EÚ sú v súčasnosti zásobované liekom Lutinus vyrobeným na inom výrobnom mieste, nepredpokladá sa nedostatok tohto lieku.

Vzhľadom na vyhlásenie o nedodržíavaní zásad GMP, ktoré bolo 15. júna 2016 vydané pre spoločnosť Pharmaceutics International Inc., výbor CHMP tiež usúdil, že údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES nie sú správne a že podmienky vydania povolenia na uvedenie lieku Lutinus (a súvisiace názvy) na trh sa majú zmeniť tak, aby bola spoločnosť Pharmaceutics International Inc. odstránená ako výrobné miesto.

Okrem uvedených záverov výbor CHMP vzal na vedomie aj odporúčania úradu pre dohľad vo vyhlásení o nedodržíavaní zásad GMP pre PII, že všetky šarže lieku Lutinus od spoločnosti Pharmaceutics International Inc. majú byť stiahnuté a dodávky z tohto výrobného miesta majú byť zakázané.

Dutasteride Actavis (a súvisiace názvy)

Dutasteride Actavis je liek obsahujúci účinnú látku dutasterid, inhibítor 5 α -reduktázy s trojakým účinkom. Liek Dutasteride Actavis je indikovaný na liečbu benígnej hyperplázie prostaty a najprv bol v EÚ povolený 3. júna 2015 decentralizovaným postupom, pričom referenčným členským štátom bolo Dánsko.

Na mieste PII neboli vyrobené žiadne komerčné šarže lieku, ani neboli uvoľnené na trh v EÚ. Všetky lieky Dutasteride Actavis, ktoré sú v súčasnosti dostupné na trhu v EÚ, boli vyrobené na inom výrobnom mieste, ktoré už bolo v čase schválenia zaregistrované v povolení na uvedenie na trh.

Vzhľadom na vyhlásenie o nedodržíavaní zásad GMP, ktoré bolo 15. júna 2016 vydané pre spoločnosť Pharmaceutics International Inc., výbor CHMP usúdil, že údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES nie sú správne a že podmienky vydania povolenia na uvedenie lieku

Dutasteride Actavis (a súvisiace názvy) na trh sa majú zmeniť tak, aby bola spoločnosť Pharmaceuticals International Inc. odstránená ako výrobné miesto.

SoliCol D3

Lieky SoliCol D3 20 000 IU tablety a SoliCol D3 50 000 IU tablety sú lieky obsahujúce 20 000 alebo 50000 IU kolekalciferolu (analógu vitamínu D3) ako účinnú látku. Liek SoliCol D3 bol povolený v Spojenom kráľovstve vnútroštátnym postupom 18. decembra 2015.

Liek ešte nebol uvedený na trh a držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že žiadne komerčné šarže lieku neboli vyrobené na mieste PII.

V povolení na uvedenie lieku SoliCol D3 na trh nie je registrovaný žiadny iný výrobca. Vzhľadom na certifikát o nedodržiavaní zásad GMP, ktorý bol vydaný pre spoločnosť Pharmaceuticals International, Inc., výbor CHMP usúdil, že údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES nie sú správne, a preto majú byť povolenia na uvedenie lieku SoliCol D3 na trh pozastavené podľa článku 116 smernice 2001/83/ES.

Na zrušenie pozastavenia lieku SoliCol D3 držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží dôkazy, že výrobný proces zodpovedá požiadavkám smernice Komisie 2003/94/ES (v znení zmien) stanovujúcej zásady a usmernenia GMP požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže:

- výbor CHMP vzal na vedomie konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky, v prípade ktorých je spoločnosť Pharmaceuticals International Inc, Maryland, USA, uvedená v povolení na uvedenie na trh ako výrobné miesto,
- výbor CHMP preskúmal správu o kontrole, ktorú predložil úrad pre dohľad, ako aj hodnotiace správy (spolupracujúceho) spravodajcu a dostupné údaje, ktoré písomne predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v rámci odpovede na otázky adresované výborom CHMP,
- výbor CHMP vzal na vedomie vyhlásenie o nedodržiavaní zásad GMP spoločnosťou Pharmaceuticals International Inc., ktoré vydala agentúra MHRA 15. júna 2016 a v ktorom sa odporúča obmedziť dodávky v EÚ a stiahnuť lieky vyrobené na tomto mieste, ak sa nepovažujú za dôležité pre verejné zdravie,
- výbor CHMP vzal na vedomie certifikát o dodržiavaní zásad GMP spoločnosťou Pharmaceuticals International Inc., ktorý vydala agentúra MHRA 15. júna 2016 a ktorý sa obmedzuje na lieky, ktoré sa považujú za dôležité pre verejné zdravie, pričom platí do 30. júna 2017.

Ammonaps

- V povolení na uvedenie lieku Ammonaps na trh nie je registrované žiadne iné výrobné miesto,
- vzhľadom na povahu choroby a skutočnosť, že alternatívna liečba neexistuje vo všetkých členských štátoch EÚ, výbor CHMP považuje liek Ammonaps za dôležitý pre verejné zdravie.

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Ammonaps ostáva priaznivý pre dôležité použitie, a preto odporúča zmenu povolení na uvedenie na trh s podmienkou, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku Ammonaps na trh poskytne do 30. júna 2017 dôkazy, že výrobný proces zodpovedá požiadavkám smernice Komisie 2003/94/ES stanovujúcej zásady a usmernenia ku GMP požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES.

Lutinus (a súvisiace názvy)

- Liek Lutinus sa v súčasnosti vyrába na inom výrobnom mieste, ktoré je registrované v povolení na uvedenie na trh,
- výbor CHMP poznamenal, že šarže lieku Lutinus od spoločnosti Pharmaceutics international Inc. sú v súčasnosti dostupné na trhu v EÚ,
- výbor CHMP usudzuje, že vzhľadom na nedodržiavanie zásad GMP na výrobnom mieste Pharmaceutics International Inc. sú údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES pre liek Lutinus nesprávne.

Výbor CHMP preto odporúča zmeniť povolenie na uvedenie lieku Lutinus (a súvisiace názvy) na trh tak, aby bola spoločnosť Pharmaceutical International Inc. odstránená ako výrobné miesto z povolení na uvedenie lieku na trh.

Dutasteride (a súvisiace názvy)

- Liek Dutasteride Actavis sa v súčasnosti vyrába na inom výrobnom mieste, ktoré je registrované v povolení na uvedenie lieku na trh,
- výbor CHMP poznamenal, že na trhu v EÚ nie sú žiadne šarže lieku Dutasteride Actavis od spoločnosti Pharmaceutics international Inc.,
- výbor CHMP usudzuje, že vzhľadom na nedodržiavanie zásad GMP na výrobnom mieste Pharmaceutics International Inc. sú údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES pre liek Dutasteride Actavis nesprávne.

Výbor CHMP preto odporúča zmeniť povolenie na uvedenie lieku Dutasteride Actavis (a súvisiace názvy) na trh tak, aby bola spoločnosť Pharmaceutical International Inc. odstránená z povolení na uvedenie lieku na trh ako výrobné miesto.

SoliCol D3

- V povolení na uvedenie lieku SoliCol D3 na trh nie je registrované žiadne iné výrobné miesto a výbor CHMP poznamenal, že v súčasnosti nie sú na trhu v EÚ k dispozícii žiadne šarže lieku SoliCol D3,
- výbor CHMP usudzuje, že v súčasnosti sú údaje a dokumenty požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES nesprávne.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že podľa článku 116 smernice 2001/83/ES sa majú povolenia na uvedenie lieku SoliCol D3 pozastaviť.

Na zrušenie pozastavenia lieku SoliCol D3 držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predloží (predložia) dôkazy, že výrobný proces zodpovedá požiadavkám smernice Komisie 2003/94/ES stanovujúcej zásady a usmernenia GMP požadované podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES.