

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dodajanje novega proizvodnega obrata v dovoljenja za promet z zdravilom in dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja vključitve dodatnega proizvodnega obrata v obstoječe licence za dializne raztopine (Dianeal PD4 in Extraneal) skupine družb Baxter in povezanih družb (glejte Prilogo I)

Napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, je sprožila Evropska komisija po poročanju o rezultatih izven specifikacijskih meja za endotoksine v dializnih raztopinah skupine družb in povezanih družb Baxter, proizvedenih v Castlebaru. Ta postopek zadeva predvsem zdravila Dianeal, Extraneal in Nutrineal, namenjena za peritonealno dializo (PD). Ob upoštevanju pomena teh zdravil so morale biti enake serije raztopin za PD v najkrajšem možnem času na voljo bolnikom po vsej EU, zaradi česar so se iskala nadomestna zdravila. Zaradi velikih omejitev dobave zdravil Dianeal, Extraneal in Nutrineal ter tveganja pri bolnikih zaradi zamenjave zdravil z nadomestnimi raztopinami ali terapijami za PD je CHMP menil, da je uporaba primerljivih zdravil, ki jih proizvaja družba Baxter v drugih proizvodnih obratih izven EGP (Evropski gospodarski prostor), prednostna. Te dializne raztopine so bile tako uvožene iz Kanade, Singapurja, Turčije in ZDA. Za zadovoljitev povpraševanja se je uvoz raztopin za PD iz Kanade, Turčije in ZDA povečal na raven brez primere. Proizvodni obrat v Singapurju je bil uporabljen samo enkrat in se ne šteje več kot nadomestna možnost.

Ob upoštevanju verjetnosti podaljšane uporabe večjih količin raztopin za PD brez licence (uvoženih) na trgu EU in za zagotovitev nemotene dobave zdravil z licenco v EU so bili v podporo vključitvi dodatnega proizvodnega obrata pospešeno vključeni potrebni podatkovni paketi v potekajoči napotitveni postopek v skladu s členom 31.

Predloženi so bili razpoložljivi podatki v podporo vključitvi obratov, v katerih se proizvajajo zdravila, ki se trenutno uvažajo (Kanada, Turčija in ZDA), v obstoječa dovoljenja za promet z raztopinami za PD. Potrebni podatkovni paketi v podporo vključitvi enega dodatnega proizvodnega obrata, ki se nahaja v Evropi (Poljska), ki naj bi kmalu postal popolnoma operativno sposoben, so bili prav tako pospešeni. Zaradi trenutne negotovosti glede glavnega vzroka in ponovne vzpostavitve dobave iz Castlebara v prihodnje je dodajanje proizvodnih obratov v dovoljenja za promet z zdravilom namenjeno reševanju prihodnjih težav z dobavo raztopin za PD v Evropi ter zagotavljanju razpoložljivosti zadostnih raztopin za PD.

CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke za vsak zadevni proizvodni obrat. Odbor je aprila 2011 menil, da je na voljo dovolj informacij za izdajo prvega mnenja o postopku v skladu s členom 31, ki priporoča, da se v obstoječa dovoljenja za promet z raztopinami za PD dodajo proizvodni obrati v Kanadi, na Poljskem in v Turčiji. Ustrezna odločba Komisije je bila izdana 12. maja 2011.

V tej fazi postopka v skladu s členom 31 je na voljo dovolj podatkov, da se priporoči sprememba dovoljenj za promet z zdravilom, in sicer vključitev proizvodnega obrata v ZDA kot dodatnega proizvodnega obrata, saj v njem niso ugotovili nobenih večjih težav s kakovostjo. Mnenje glede proizvodnega obrata v Castlebaru ne more biti dokončno, saj so v tej fazi še vedno odprta nekatera vprašanja, ki jih mora rešiti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Pregled težav, odkritih v proizvodnem obratu Castlebar, in motnje z dobavo s tega proizvodnega obrata so vodili do potrebe po odobritvi dodatnega proizvodnega obrata, ki bi zagotovil oskrbo z raztopinami za PD po Evropi. Dokler ne bodo na voljo vsi podatki za dokončanje postopka po členu 31, bo vrednotenje in posledično izdajanje mnenj CHMP potekalo postopoma.

Zato CHMP ne glede na potekajoči postopek v skladu s členom 31 meni, da je na voljo dovolj podatkov za izdajo drugega mnenja o tem postopku iz člena 31, ki priporoča dodajanje proizvodnega obrata v ZDA v zadevna dovoljenja za promet z raztopinami za PD v skladu s pogoji, navedenimi v Prilogi IV. Na splošno je treba upoštevati naslednje:

- Vse zdravilne učinkovine morajo biti ustrezno podprte z glavno dokumentacijo ali ustreznimi podatki ter v skladu z zahtevami Evropske farmakopeje.

- Opraviti je treba ustrezno rutinsko kontrolo mikrobne kontaminacije in, razen če ni utemeljeno, testiranje za endotoksine vsega izhodiščnega materiala (vključno s pomožnimi snovmi).

- Voda za injekcije in druge pomožne snovi morajo biti popolnoma v skladu z zahtevami Evropske farmakopeje, kjer je primerno.

- Trenutni minimalni standardi za kritične parametre in omejitve postopka, na primer za končno sterilizacijo, morajo biti pregledani in izboljšani v skladu z zmogljivostmi postopka in najboljšo prakso. Končna sterilizacija mora bi izražena kot najkrajši čas izpostavljenosti najnižji temperaturi v skladu z Evropsko farmakopejo in usklajena v vseh proizvodnih obratih. Posledično je treba uskladiti tudi specifikacije mikrobne obremenitve v napolnjenih vsebnikih.

Postopek sterilizacije se mora ponovno validirati z uporabo bioloških indikatorjev, kot je navedeno v Evropski farmakopeji.

Standardna usposobljenost za proizvodnjo (QP) se mora uporabljati za vsa zdravila, ki se izdajajo v skladu s pogoji dovoljenj za promet z zdravili v EU; izpolnjeni morajo biti zlasti standardi usposobljenosti za proizvodnjo glede proizvodnje zdravilnih učinkovin v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse (GMP) v EU.

Glede na zaključek postopka po členu 31 se pričakuje, da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vseh proizvodnih obratih upošteval pridobljene izkušnje in ugotovitve iz obrata v Castlebaru in tako zagotovil oskrbo z varnim zdravilom. Zato je treba vključiti bolj občutljive kinetične turbidimetrične metode LAL (testi na osnovi lizata, pridobljenega iz krvi podkvastih rakov) za preverjanje endotoksinov in ponovno predložiti celoten opis proizvodnega procesa za vse proizvodne obrate, skupaj s kritičnim pregledom. Naknadno se lahko za te proizvodne obrate zahtevajo tudi dodatni ukrepi, vendar le teh ni mogoče določiti pred zaključkom postopka v skladu s členom 31.

CHMP meni, da je vzdrževanje koordinacije pregleda stanja, trenutno ugotovljenega na proizvodnem obratu v ZDA, zelo pomembno. Usklajen evropski pristop do oskrbe je vzpostavljen od ugotovitve, da obstajajo težave glede obrata v Castlebaru, postopek po členu 31 pa bo potekal, dokler odprta vprašanja ne bodo rešena. Trenutno mnenje je drugo v vrsti prepletajočih se mnenj, zaradi katerih bodo posledično morda potrebni dodatni ukrepi, ki jih bodo morali izvesti v obratu, za katerega je izdano to mnenje. Usklajen pregled pogojev CHMP bo omogočil ustrezne usklajene prilagoditve s kar najmanjšim vplivom na oskrbo tržišča EU z raztopinami za PD.

Podlaga za dodajanje treh proizvodnih obratov v dovoljenja za promet z zdravilom ter dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega,

- CHMP je proučil napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za raztopine za dializo skupine družb Baxter in povezanih družb, proizvedene v Castlebaru.
- Pregled težav, ugotovljenih v Castlebaru, še poteka, raztopine za peritonealno dializo pa se iz tega proizvodnega obrata, ki je glavni dobavitelj imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za Evropo, ne dobavljajo.
- Za bolnike po vsej EU je bilo treba v najkrajšem možnem času zagotoviti enake raztopine za peritonealno dializo, zaradi česar so bile nadomestne raztopine za PD, proizvedene v drugih obratih družbe Baxter izven EGP (Evropski gospodarski prostor), prednostne.
- CHMP meni, da so na voljo zadostni podatki o kakovosti, da lahko priporoči vključitev proizvodnega obrata v ZDA v obstoječa dovoljenja za promet z zdravilom za raztopine za peritonealno dializo, če je to smiselno.

CHMP priporoča spremembo pogojev za dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z dodajanjem proizvodnega obrata v ZDA, katerih ustrezna dopolnila poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo raztopin za peritonealno dializo skupine družb Baxter in povezanih družb, proizvedenih v Castlebaru (glejte Prilogo I), so navedena v Prilogi III. Pogoji, ki vplivajo na dovoljenja za promet z zdravili, so navedeni v Prilogi IV mnenja.