

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Družba Pharmaceuticals International Inc. (PII) iz Marylanda v ZDA je v dovoljenjih za promet z zdravili navedena kot izdelovalec štirih zdravil z dovoljenjem za promet v EU, vključno z zdravilom Ammonaps, ki je dovoljenje pridobilo po centraliziranem postopku, in tremi zdravili, ki so dovoljenje pridobila po nacionalnem postopku: Lutinus, Dutasteride Actavis in SoliCol D3.

Februarja 2016 sta regulativna agencija Združenega kraljestva za zdravila in zdravstvene izdelke (MHRA) in agencija ZDA za zdravila in prehrano (FDA) v skupnem inšpekcijskem pregledu odkrili kritične in večje pomanjkljivosti ter zaključili, da družba PII ne deluje v skladu z zakonskimi zahtevami in/ali načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, kot zahteva zakonodaja Unije.

Odkrili sta naslednje pomanjkljivosti:

- kritične pomanjkljivosti v zvezi z neuspešnimi organizacijskimi in tehničnimi dejavnostmi za zmanjševanje tveganja za navzkrižno kontaminacijo med nevarnimi in nenevarnimi izdelki, ki se proizvajajo v istih proizvodnih obratih z isto opremo, ter nezmožnost enote za kakovost zagotoviti učinkovito delovanje sistema kakovosti;
- večje pomanjkljivosti v zvezi z neuspešnim organizacijskim upravljanjem podatkov, procesoma sterilizacije in depirogenizacije ter nezadostnim nadzorom nad aseptičnimi operacijami za zagotavljanje ustrezne ravni zagotavljanja sterilnosti.

Agencija MHRA je 15. junija 2016 družbi PII izdala izjavo o neskladnosti z dobro proizvodno prakso in v njej priporočila omejitev dobave v EU ter odpoklic zdravil, proizvedenih v obratu družbe, razen v primeru, da so kritičnega pomena za javno zdravje. Agencija MHRA je izdala ustrezen certifikat o skladnosti z dobro proizvodno prakso za proizvodni obrat družbe, ki pa velja samo za zdravila, za katera so pristojni nacionalni organi potrdili, da so kritičnega pomena za javno zdravje. Ta certifikat o skladnosti z dobro proizvodno prakso je veljaven do 30. junija 2017.

Zdravilo se lahko šteje za zdravilo kritičnega pomena na podlagi ocene morebitnih neizpolnjenih zdravstvenih potreb ter ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih alternativnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah in, če je primerno, narave zdravljenih bolezni.

Evropska komisija je 17. junija 2016 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in zahtevala od agencije, da oceni morebiten vpliv pomanjkljivosti na kakovost, varnost in razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet od Evropske komisije in v državah članicah. Odbor CHMP je bil zaprosen, naj poda mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili, ki zadevajo zgoraj omenjen obrat, ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Zdravilo Ammonaps

Zdravilo Ammonaps, ki je dovoljenje za promet pridobilo po centraliziranem postopku, vsebuje zdravilno učinkovino natrijev fenilbutirat. Indicirano je za zdravljenje bolnikov z motnjami v ciklusu sečnine, kar vključuje pomanjkanje karbamil-fosfat-sintetaze, ornitin-transkarbamilaze ali argininosukcinat-sintetaze. Indicirano je pri vseh bolnikih, pri katerih se bolezen pojavi v neonatalni fazi (popolno pomanjkanje encima, ki se pojavi v prvih 28 dneh življenja). Indicirano je tudi pri bolnikih z zapoznelim pojavom bolezni (delno pomanjkanje encima, ki se pojavi po prvem mesecu življenja), ki imajo anamnezo hiperamonemične encefalopatije.

Zdravilo Ammonaps je na voljo v obliki belih ovalnih tablet (500 mg) in v obliki zrnc (940 mg/g). Družba PII je edini proizvodni obrat, ki je v dovoljenju za promet z zdravilom registrirano za izdelavo končnega zdravila.

Koristi zdravila Ammonaps pri odobreni indikaciji motenj v ciklusu sečnine so dobro uveljavljene. To je resno stanje in v EU se z zdravilom Ammonaps zdravi precejšnje število bolnikov. Poleg tega bolniki potrebujejo zdravljenje, ki traja vse življenje, druge možnosti zdravljenja pa so omejene, in sicer zaradi pomislekov pri dobavi drugih možnosti in dejstva, da nekaterih med njimi ni mogoče dajati z nazogastrično sondo oziroma gastrostomo, ki ju ti bolniki pogosto potrebujejo. Zaradi narave bolezni in dejstva, da alternativna zdravila niso na voljo v vseh državah članicah EU, CHMP meni, da je zdravilo Ammonaps kritičnega pomena.

Varnostni profil zdravila Ammonaps pri motnjah v ciklusu sečnine je dobro uveljavljen. Dodatna tveganja zaradi neskladnosti z dobro proizvodno prakso lahko morebiti privedejo do možne navzkrižne kontaminacije z drugimi zdravili, ki se izdelujejo v tem obratu, vključno s hormoni, citotoksičnimi zdravili in teratogenimi učinkovinami. Čeprav iz obdobja trženja ni poročil o navzkrižni kontaminaciji, ob upoštevanju ciljne populacije, ki je kritično bolna, in majhne populacije bolnikov (saj je prevalenca bolezni zelo majhna) pomanjkanje tovrstnih poročil ni zadostno zagotovilo. Zanesljivost zbirke podatkov o varnosti zdravila je za odkrivanje takega učinka zelo majhna. Poleg tega se utegnejo morebitni pomembni varnostni dogodki pojaviti šele po daljšem času.

Res je, da je selitev proizvodnje zdravila Ammonaps v ločeno območje z ločeno opremo do neke mere zadovoljiva in da je tveganje za navzkrižno kontaminacijo po tej selitvi nizko. Kljub temu pa je sistem kakovosti v proizvodnem obratu z vidika nadzora nad spremembami in nadzora nad kakovostjo še vedno zelo pomanjkljiv. Neskladnost z dobro proizvodno prakso pomeni neopredeljeno tveganje, ki ga s podatki iz obdobja trženja ni mogoče zanesljivo zaznati, zato odsotnost pomembnih pomislekov ni zadostno zagotovilo o varnosti serij, proizvedenih v družbi PII. Stalno in nenehno pomanjkanje ustreznega zagotavljanja kakovosti iz obdobja pred letom 2015 je zato zelo zaskrbljujoče.

Poleg že izvedenih ukrepov po začetnem inšpekcijskem pregledu agencije MHRA junija 2015 se trenutno izvajajo dodatni ukrepi v zvezi z izboljšanjem sistemov kakovosti v proizvodnem obratu. Ti ukrepi vključujejo uporabo pomoči izkušenih zunanjih strokovnjakov za upravljanje kakovosti in okrepljen nadzor nad dokumenti o serijah s strani usposobljene osebe v obratu v EGP, odgovorne za sproščanje serij. Ob uvozu v EU je bilo vzpostavljeno dodatno preskušanje zdravila, pri čemer se pred sproščanjem pripravi nov sklop analitskih rezultatov.

Glede na odsotnost poročil o navzkrižni kontaminaciji in z upoštevanjem kritičnega pomena zdravila ter izboljšav v proizvodnji, s čimer je tveganje za navzkrižno kontaminacijo postalo majhno, se priporoča, da se dobava zdravila Ammonaps iz družbe PII ohrani za populacijo bolnikov, pri katerih ni na voljo druge možnosti zdravljenja. Zdravilo Ammonaps se ne sme uporabljati, če obstaja druga možnost zdravljenja, primerna za bolnika. Razen če za bolnike ni druge možnosti, je treba uporabo zdravila Ammonaps v obliki zrnc omejiti na bolnike, ki potrebujejo dajanje skozi nazogastrično sondo ali gastrostomo.

Trenutni certifikat o skladnosti z dobro proizvodno prakso za družbo PII po 30. juniju 2017 ne bo več veljaven. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora priskrbeti poročila o napredku in z njimi poročati o napredovanju ukrepov za ponovno vzpostavitev skladnosti z dobro proizvodno prakso v proizvodnem obratu po vsakem opredeljenem mejniku v skladu z dogovorjeno časovnico. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora do 30. junija 2017 predložiti dokaz, da je proizvodni postopek skladen z zahtevami Direktive Komisije 2003/94/ES (kakor je bila spremenjena) o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse, kot je določeno v členu 8(3) Direktive 2001/83/ES, saj je to pogoj za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom.

Ne glede na zgoraj navedeno CHMP meni, da je treba upoštevati izjavo nadzornega organa o neskladnosti z dobro proizvodno prakso za družbo PII, v kateri se priporoča, da se v državah članicah, v katerih zdravilo ni kritičnega pomena za javno zdravje, vse serije zdravila Ammonaps, proizvedene v družbi Pharmaceuticals International Inc., odpokličejo in njihova dobava iz tega proizvodnega obrata

prepove. Izjava o neskladnosti z dobro proizvodno prakso za družbo PII vsebuje tudi poziv imetnikom dovoljenja za promet, naj stopijo v stik z ustreznim nacionalnim pristojnim organom, kjer lahko preverijo, ali njihova zdravila štejejo kot kritična za javno zdravje na njihovem ozemlju. V skladu s to izjavo o neskladnosti mora zadevni nacionalni pristojni organ oceniti kritičnost zdravil, ki jih dobavlja družba PII, in uvesti ukrepe za zagotovitev neprekinjene dobave, kjer je to potrebno.

Nadalje je odbor CHMP priporočil, da se pravočasno izdajo ustrezna obvestila, in predlagal, da se z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce ti obvestijo o izidu pregleda in zaključkih o uporabi zdravila Ammonaps. Neposredna obvestila je treba poslati v skladu z dogovorjenim načrtom sporočanja.

Zdravilo Lutinus (in povezana imena)

Zdravilo Lutinus je na voljo v obliki vaginalne tablete, ki vsebuje 100 mg progesterona, in je indicirano za lutealno podporo kot del programa zdravljenja neplodnosti pri ženskah. To zdravilo je dovoljenje za promet v EU pridobilo po decentraliziranem postopku, ki je vključeval vseh 28 držav članic, pri čemer je bila v vlogi referenčne države članice Švedska. Nabava zdravila Lutinus od družbe PII se je leta 2014 ustavila, proizvodnja zdravila pa se je v celoti premaknila v drug obrat, registriran decembra 2013.

Podrobna ocena vseh poročil o pritožbah glede zdravila v zadnjih petih letih, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni odkrila nobene pritožbe glede zdravila, ki bi bila povezana z morebitno navzkrižno kontaminacijo. Opravljena je bila tudi podrobna ocena kumulativnih podatkov o varnosti zdravila Lutinus do 31. maja 2016, pri kateri niso odkrili nobenih pomembnih pomislekov o varnosti, povezanih z neskladnostjo z dobro proizvodno prakso. Vendar pa neskladnost z dobro proizvodno prakso pomeni neopredelljivo tveganje, ki ga s podatki iz obdobja trženja ni mogoče zanesljivo zaznati, zato odsotnost pomembnih pomislekov ni zadostno zagotovilo o varnosti serij, proizvedenih v družbi PII.

Ker trenutno vse države članice EU nabavljajo zdravilo Lutinus, proizvedeno v drugem proizvodnem obratu, pomanjkanje tega zdravila ni predvideno.

Tudi glede na izjavo o neskladnosti, izdano za družbo Pharmaceuticals International Inc. dne 15. junija 2016, je odbor CHMP ocenil, da so podatki in dokumenti iz člena 8(3) Direktive 2001/83/ES nepravilni in da je treba pogoje dovoljenja za promet z zdravilom Lutinus (in povezanimi imeni) spremeniti tako, da se družba Pharmaceuticals International Inc. kot proizvodni obrat izloči.

CHMP meni, da je treba poleg zgornjih ugotovitev upoštevati tudi priporočilo nadzornega organa v izjavi o neskladnosti z dobro proizvodno prakso za družbo PII, da bi bilo treba vse serije zdravila Lutinus, proizvedene v družbi Pharmaceuticals International Inc., odpoklicati in prepovedati njihovo dobavo iz tega proizvodnega obrata.

Zdravilo Dutasteride Actavis (in povezana imena)

Zdravilo Dutasteride Actavis vsebuje zdravilno učinkovino dutasterid, trojni zaviralec 5-alfa reduktaze. Zdravilo Dutasteride Actavis je indicirano za zdravljenje benigne hiperplazije prostate in je dovoljenje za promet v EU pridobilo 3. junija 2015 po decentraliziranem postopku, pri čemer je bila v vlogi referenčne države članice Danska.

Družba PII ni proizvedla nobene komercialne serije zdravila, na trg EU pa tudi ni bila sproščena nobena komercialna serija iz te družbe. Vsa zdravila Dutasteride Actavis, ki so trenutno na voljo na trgu EU, so bila proizvedena v drugem proizvodnem obratu, ki je bilo v času pridobitve dovoljenja za promet že registrirano v dovoljenju za promet z zdravilom.

Glede na izjavo o neskladnosti, izdano za družbo Pharmaceuticals International Inc. dne 15. junija 2016, je odbor CHMP ocenil, da so podatki in dokumenti iz člena 8(3) Direktive 2001/83/ES nepravilni in da

je treba pogoje dovoljenja za promet z zdravilom Dutasteride Actavis (in povezanimi imeni) spremeniti tako, da se družba Pharmaceutics International Inc. kot proizvodno mesto izloči.

Zdravilo SoliCol D3

Zdravili SoliCol D3 20 000 i.e. tablete in SoliCol D3 50 000 i.e. tablete kot zdravilno učinkovino vsebujeta 20 000 oziroma 50 000 i.e. holekalciferola (analoga vitamina D3). Zdravilo SoliCol D3 je dovoljenje za promet v Združenem kraljestvu pridobilo 18. decembra 2015 po nacionalnem postopku.

Zdravilo še ni bilo dano na trg in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da v družbi PII ni bila proizvedena nobena komercialna serija zdravila.

V dovoljenju za promet z zdravilom SoliCol D3 ni registriran noben drug izdelovalec. Glede na izjavo o neskladnosti z dobro proizvodno prakso, izdano za družbo Pharmaceutics International Inc., je odbor CHMP ocenil, da so podatki in dokumenti iz člena 8(3) Direktive 2001/83/ES nepravilni, zato je treba v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES dovoljenja za promet z zdravilom SoliCol D3 začasno umakniti.

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom SoliCol D3 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dokaz, da je proizvodni postopek skladen z zahtevami Direktive Komisije 2003/94/ES (kot je bila spremenjena) o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse, kot je določeno v členu 8(3) Direktive 2001/83/ES.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, za katera je družba Pharmaceutics International Inc. iz Marylanda v ZDA vključena v dovoljenje za promet z zdravilom kot proizvodni obrat;
- odbor CHMP je pregledal poročilo inšpekcijskega pregleda, ki ga je predložil nadzorni organ, poročila o oceni (so)poročevalca in razpoložljive podatke, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili v odgovor na vprašanja, ki jih je zastavil odbor;
- odbor CHMP je obravnaval izjavo o neskladnosti z dobro proizvodno prakso za družbo Pharmaceutics International Inc., ki jo je izdala agencija MHRA 15. junija 2016 in s katero je ta priporočila omejitev dobave v EU in odpoklic zdravil, proizvedenih v tem obratu, razen v primeru, da so kritičnega pomena za javno zdravje;
- odbor CHMP je obravnaval certifikat o skladnosti z dobro proizvodno prakso za družbo Pharmaceutics International Inc., ki ga je izdala agencija MHRA 15. junija 2016 in je omejen na zdravila, ki so kritičnega pomena za javno zdravje, ter velja do 30. junija 2017.

Zdravilo Ammonaps

- V dovoljenju za promet z zdravilom Ammonaps ni registriran noben drug proizvodni obrat;
- zaradi narave bolezni in dejstva, da alternativna zdravila niso na voljo v vseh državah članicah, CHMP meni, da je zdravilo Ammonaps kritičnega pomena za javno zdravje;

Odbor CHMP posledično meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Ammonaps pri kritični uporabi ostaja ugodno, in zato priporoča, da se dovoljenja za promet z zdravilom spremenijo, izpolnjen pa mora biti pogoj, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Ammonaps do 30. junija 2017 predloži dokaz, da je proizvodni postopek skladen z zahtevami Direktive Komisije 2003/94/ES o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse, kot je določeno v členu 8(3) Direktive 2001/83/ES.

Zdravilo Lutinus (in povezana imena)

- Zdravilo Lutinus se trenutno proizvaja v drugem proizvodnem obratu, registriranem v dovoljenju za promet z zdravilom;
- odbor CHMP ugotavlja, da so serije zdravila Lutinus iz družbe Pharmaceuticals International Inc. trenutno na voljo na trgu EU;
- odbor CHMP meni, da so zaradi neskladnosti proizvodnega obrata družbe Pharmaceuticals International Inc. z dobro proizvodno prakso podatki in dokumenti iz člena 8(3) Direktive 2001/83/ES za zdravilo Lutinus nepravilni.

Odbor posledično priporoča, da se dovoljenje za promet z zdravilom Lutinus (in povezanimi imeni) spremeni tako, da se družba Pharmaceuticals International Inc. izloči iz dovoljenj za promet z zdravilom kot proizvodni obrat.

Zdravilo Dutasteride (in povezana imena)

- Zdravilo Dutasteride Actavis se trenutno proizvaja v drugem proizvodnem obratu, registriranem v dovoljenju za promet z zdravilom;
- odbor CHMP ugotavlja, da na trgu EU ni serij zdravila Dutasteride Actavis iz družbe Pharmaceuticals International Inc.;
- odbor CHMP meni, da so zaradi neskladnosti proizvodnega obrata družbe Pharmaceuticals International Inc. z dobro proizvodno prakso podatki in dokumenti iz člena 8(3) Direktive 2001/83/ES za zdravilo Dutasteride Actavis nepravilni.

Odbor posledično priporoča, da se dovoljenje za promet z zdravilom Dutasteride Actavis (in povezanimi imeni) spremeni tako, da se družba Pharmaceuticals International Inc. izloči iz dovoljenj za promet z zdravilom kot proizvodni obrat.

Zdravilo SoliCol D3

- V dovoljenju za promet z zdravilom SoliCol D3 ni registriran noben drug proizvodni obrat in odbor CHMP ugotavlja, da trenutno na trgu EU ni serij zdravila SoliCol D3;
- odbor meni, da so podatki in dokumenti iz člena 8(3) Direktive 2001/83/ES trenutno nepravilni.

Posledično odbor meni, da je treba v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES dovoljenja za promet z zdravilom SoliCol D3 začasno umakniti.

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom SoliCol D3 mora imetnik oziroma morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dokaz, da je proizvodni postopek skladen z zahtevami Direktive Komisije 2003/94/ES o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse, kot je določeno v členu 8(3) Direktive 2001/83/ES.