

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till tillägg av en produktionsanläggning i godkännandena för försäljning och ändring av produktresuméerna och bipacksedlarna

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av inkludering av ytterligare en produktionsanläggning i de befintliga licenserna för dialysvätskor (Dianeal PD4 och Extraneal) från Baxterkoncernen och närstående bolag (se bilaga I)

Ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, initierades av Europeiska kommissionen efter rapporter om resultat som låg utanför specifikationerna för endotoxiner i dialysvätskor från Baxterkoncernen och närstående bolag, vilka tillverkas vid Castlebar. I synnerhet påverkades peritonealdialysvätskorna (PD-vätskorna) Dianeal, Extraneal och Nutrineal av detta förfarande. Med hänsyn till dessa läkemedels kritiska karaktär, måste opåverkade tillverkningsfaktorer av PD-vätskor göras tillgängliga för patienter inom hela EU på kortast möjliga tid och därför söktes alternativ. Med tanke på allvarliga leveransbegränsningar för Dianeal, Extraneal och Nutrineal samt riskerna med att låta patienter övergå till alternativa PD-vätskor eller behandlingar ansåg CHMP att användning av likvärdiga produkter som tillverkas av Baxter på alternativa produktionsanläggningar utanför EES (Europeiska ekonomiska samarbetsområdet) bör prioriteras. Dessa dialysvätskor importerades därför från Kanada, Singapore, Turkiet och USA. För att tillgodose leveransbehoven ökade den nya importen av PD-vätskor från Kanada, Turkiet och USA. Produktionsanläggningen i Singapore användes endast en gång och betraktas inte längre som ett alternativ.

Med tanke på sannolikheten för långvarig användning av stora mängder av olicensierade (importerade) PD-vätskor på EU-marknaden, och för att säkerställa fortsatt leverans av licensierade läkemedel till EU, påskyndades de nödvändiga datapaketerna som gav stöd för inkludering av ytterligare produktionsanläggningar inom det pågående hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31. Tillgängliga data som stöd för inkludering av anläggningar från vilka produkterna för närvarande importeras (Kanada, Turkiet och USA) i de befintliga godkännandena för försäljning av PD-vätskorna lämnades in. De nödvändiga datapaketerna som gav stöd för inkludering av ännu en produktionsanläggning i Europa (Polen), som snart förväntas vara i full drift, påskyndades också. Mot bakgrund av nuvarande osäkerhet angående grundorsaken och det framtida återinsättandet av leveranser från Castlebar, syftade tillägget av produktionsanläggningar i godkännandena för försäljning till att minska uppkomsten av framtida leveransproblem med PD-vätskor i Europa, och säkerställa att tillräcklig mängd PD-vätskor finns tillgänglig.

CHMP granskade alla tillgängliga data för var och en av de berörda anläggningarna. I april 2011 ansåg kommittén att tillräcklig information fanns tillgänglig för att kunna avge ett första yttrande i detta förfarande enligt artikel 31, vilket rekommenderar tillägg av produktionsanläggningar i Kanada, Polen och Turkiet i de befintliga godkännandena för försäljning av PD-vätskorna. Motsvarande beslut från kommissionen utfärdades den 12 maj 2011.

I detta skede av förfarandet enligt artikel 31 finns tillräcklig mängd data tillgänglig för att kunna rekommendera ändring av godkännandena för försäljning, vilken består av inkludering av den anläggning som ligger i USA som ytterligare produktionsplats, eftersom inga större kvalitetsproblem identifierades. Yttrandet om anläggningen i Castlebar kan inte slutföras i detta skede, eftersom det kvarstår problem som ska lösas av innehavaren av godkännande för försäljning.

Granskningen av de problem som identifierats vid Castlebar, med avbrotten i leveranser från denna anläggning, ledde till behovet att godkänna ytterligare produktionsanläggningar för att säkerställa leverans av PD-vätskor i Europa. Även om inte alla data som behövs för att slutföra det pågående förfarandet enligt artikel 31 finns tillgängliga, används en stegvis strategi för bedömningen, vilket medför att CHMP antar senare yttranden.

Utan att påverka det pågående förfarandet enligt artikel 31, anser CHMP därför att tillräcklig information finns tillgänglig för att kunna avge ett andra yttrande i detta förfarande enligt artikel 31, vilket rekommenderar tillägg av produktionsanläggningen i USA i relevanta godkännanden för försäljning av PD-vätskorna, vilka underkastas de villkor som anges i bilaga IV. Sammantaget ska följande beaktas:

- Alla läkemedelssubstanser ska stödjas av masterfiler för den aktiva substansen eller lämpliga data och uppfylla kraven i den europeiska farmakopén (Ph. Eur.).
- Alla utgångsmaterial (inklusive hjälpämnen) ska underkastas tillfredsställande rutinkontroll av mikrobiell kontamination och, om inte annat motiveras, endotoxintestning.

- Vatten för injektionsvätskor, och andra hjälpämnen, ska till fullo uppfylla kraven i den europeiska farmakopéns monografi, om det är relevant.
- Nuvarande minimistandarder för kritiska processparametrar och processgränser, t.ex. för slutsterilisering, ska ses över och förbättras i enlighet med processförmåga och bästa praxis. Slutsterilisering måste uttryckas som kortaste exponeringstid för en lägsta temperatur i enlighet med den europeiska farmakopén och ska harmoniseras på alla berörda anläggningar. Följaktligen ska även specifikationer för de fyllda behållarnas renhetsgrad (bioburden) harmoniseras.
- Steriliseringsprocessen ska valideras på nytt med hjälp av biologiska indikatorer enligt den europeiska farmakopén.

Publicerade standardkvalitetsprinciper ska gälla alla produkter som frisläpps enligt villkoren för godkännanden för försäljning i EU. I synnerhet måste kvalitetsprinciperna uppfyllas när det gäller att de aktiva substanserna tillverkas i enlighet med kraven för god tillverkningssed i EU.

I avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31, förväntas att innehavaren av godkännande för försäljning implementerar slutsatserna av lärdomarna från fynden på Castlebar på alla sina anläggningar för att säkerställa säker produktleverans. Införandet av en känsligare kinetisk turbidimetrisk Limulus-amöbocytlisat (LAL)-metod för endotoxintestning och förnyat inlämnande av den fullständiga beskrivningen av tillverkningsprocesserna på alla anläggningar tillsammans med dess kritiska granskning ska därför ske. Ytterligare åtgärder kan begäras senare för dessa anläggningar, men i avvaktan på ställningstagande i det pågående förfarandet enligt artikel 31 kan dessa inte identifieras.

CHMP anser det vara av yttersta vikt att behålla samordningen av granskningen av de förhållanden som för närvarande identifierats på anläggningen i USA. En harmoniserad europeisk strategi för leverans har funnits sedan identifieringen av problemet vid Castlebar och förfarandet enligt artikel 31 kommer att pågå i avvaktan på lösningen på de kvarstående problemen. Nuvarande yttrande är det andra i en rad av sammankopplade yttranden, som senare kan leda till ytterligare åtgärder som begärs för den anläggning som omfattas av det aktuella yttrandet. CHMP:s samordnade granskning av förhållandena kommer att möjliggöra lämpliga samstämmiga justeringar med minimal inverkan på leverans av PD-vätskor till EU-marknaden.

Skäl till tillägg av ytterligare en produktionsanläggning i godkännandena för försäljning och ändring av produktresuméerna och bipacksedlarna

Av nedanstående skäl rekommenderar CHMP ändring av villkoren för godkännandena för försäljning beträffande tillägg av produktionsanläggningen i USA och för vilken relevanta ändringar i avsnitt av produktresuméerna och bipacksedlarna anges i bilaga III för dialysvätskor från Baxterkoncernen och närstående bolag, vilka tillverkas vid Castlebar (se bilaga I). De villkor som påverkar godkännandena för försäljning anges i bilaga IV i yttrandet.

- CHMP beaktade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för dialysvätskor från Baxterkoncernen och närstående bolag, vilka tillverkas vid Castlebar.
- Granskningen av de problem som identifierats vid Castlebar pågår och peritonealdialysvätskor frisläpps inte från denna produktionsanläggning, som är huvudleverantören i Europa för innehavaren av godkännande för försäljning.
- Opåverkade tillverkningssatser av peritonealdialysvätskor behövde göras tillgängliga för patienter i hela EU på kortast möjliga tid, och därför prioriterades alternativa PD-vätskor som tillverkades av Baxter på alternativa produktionsanläggningar utanför EES (Europeiska ekonomiska samarbetsområdet).
- CHMP anser att tillräcklig mängd kvalitetsdata finns tillgänglig för att rekommendera inkludering av den produktionsanläggning som ligger i USA i de befintliga godkännandena för försäljning av peritonealdialysvätskor, enligt vad som är tillämpligt.