

Приложение°ІІ

Научни заключения

Научни заключения

Фирмата *Pharmaceutics International Inc. (PII)*, базирана в Мериленд, САЩ, е вписана като производител в разрешенията за употреба на четири лекарствени продукта, разрешени в ЕС, включително одобрения по централизираната процедура продукт Ammonaps и три одобрени по национални процедури продукта: Lutinus, Dutasteride Actavis и SoliCol D3.

През февруари 2016 г. съвместна инспекция на Регулаторната агенцията за лекарства и продукти за здравеопазването (MHRA) и Агенцията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) откри съществени и сериозни пропуски и заключи, че PII не спазва правните изисквания и/или принципите и насоките на добрата производствена практика (ДПП), както е предвидено в законодателството на Съюза.

Установени са следните пропуски:

- съществени пропуски, свързани с неуспеха на организационните и техническите мерки за свеждане до минимум на риска от кръстосано замърсяване между опасни и неопасни продукти, които се произвеждат в едни и същи производствени съоръжения, ползващи общо оборудване, както и неуспех на отдела по качество да осигури ефективно функциониране на системата по качество;
- сериозни пропуски, свързани с лошо управление на организационните данни, процесите по стерилизиране и депирогенизиране, както и недостатъчен контрол на асептичните дейности за осигуряване на необходимото ниво на стерилност.

На 15-и юни 2016 г. MHRA издаде Становище за несъответствие (SNC) с ДПП на PII, препоръчващо ограничаване на предлагането в ЕС и изтегляне на лекарствените продукти, произведени в този обект, освен ако не се считат за критично важни за общественото здраве. MHRA издаде съответен сертификат за съответствие с ДПП за обекта, ограничен до лекарствените продукти, потвърдени от националните компетентни органи като критично важни за общественото здраве. Този сертификат е валиден до 30 юни 2017 г.

Лекарственият продукт може да се счита за критично важен въз основа на оценката на потенциалната неудовлетворена медицинска нужда, като се вземат предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава членка (държави членки) и, ако е уместно, естеството на заболяването, което се лекува.

На 17 юни 2016 г. Европейската комисия (ЕК) започна процедура по сезиране съгласно член^o31 на Директива 2001/83/ЕО и поиска от Агенцията да оцени потенциалното въздействие на пропуските в качеството и безопасността, както и съотношението полза/риск на лекарствените продукти, разрешени от Европейската комисия и държавите членки. От CHMP беше поискано да издаде становище дали разрешенията за употреба на лекарствените продукти, които включват горепосочения обект, трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или отменени.

Цялостно обобщение на научната оценка

Ammonaps

Ammonaps е разрешен по централизираната процедура лекарствен продукт, който съдържа активното вещество натриев фенилбутират (*sodium phenylbutyrate*). Показан е за лечение на пациенти с нарушения в цикъла на уреята (UCD), включващи недостиг на карбамоилфосфатсинтетаза, орнитинтранскарбамилаза или аргининосукцинатсинтетаза. Показан е за всички пациенти с неонатална проява (пълен недостиг на ензими, проявяващ се през първите 28 дни от живота). Показан е също за пациенти с късно начало на заболяването

(частичен недостиг на ензими, проявяващ се след първия месец от живота), които имат анамнеза за хиперамонемична енцефалопатия.

Амтопарс се предлага под формата на бели овални таблетки (500°mg) и гранули (940°mg/g). *PII* е единственият производствен обект, който е регистриран в разрешението за употреба за производство на крайните продукти.

Добре установени са ползите от Амтопарс при одобреното показание за нарушения в цикъла на уреята. Това е тежко заболяване и в ЕС Амтопарс се използва за лечение на значителен брой пациенти. Освен това пациентите се нуждаят от лечение през целия си живот, а другите налични възможности за лечение изглеждат ограничени поради проблеми с осигуряването на алтернативи и факта, че някои от тях не могат да се прилагат чрез назогастрални/гастростомни сонди, което често е наложително при тези пациенти. Предвид естеството на заболяването и фактът, че не са налице терапевтични алтернативи във всички държави членки, СМРР счита, че Амтопарс е критично важен. Профилът на безопасност на Амтопарс при нарушения в цикъла на уреята е добре установен. Допълнителните рискове поради несъответствие с ДПП биха могли да доведат до потенциално кръстосано замърсяване с други лекарства, произвеждани в обекта, включително хормони, цитотоксични и тератогенни вещества. Въпреки че няма съобщения за кръстосано замърсяване след разрешаването, като се имат предвид целевата популация, при която заболяването е тежко, и малката популация от пациенти (разпространението на състоянието е много ограничено), липсата на такива съобщения може да даде само ниска степен на увереност. Вероятността в базата данни за безопасност да се открие такъв ефект е много ниска. Освен това е възможно някои значими събития, свързани с безопасността, да се развият едва след дълъг период от време.

Приема се, че преместването на производството на Амтопарс в специално предназначена зона, използваща собствено оборудване, дава известни гаранции, а рискът от кръстосано замърсяване след тази промяна се счита за нисък. Въпреки това в системата по качество в производствения обект все още има значителни недостатъци по отношение на контрола на промените и качеството. Несъответствието с добрата производствена практика представлява риск в количествено неопределима степен, който не може да бъде надеждно установен чрез данните след разрешаването. Затова липсата на значителни опасения не може да даде достатъчна увереност за безопасността на партидите, произведени в *PII*. Поради това последователната и постоянна липса на подходящо осигуряване на качеството отпреди 2015 г. поражда сериозни опасения.

Освен мерките, които вече са приложени след първоначалната инспекция на MHRA през юни 2015 г., понастоящем се провеждат допълнителни дейности за подобряване на системите по качество в производствения обект. Тези мерки включват използване на помощ от опитни външни специалисти по управление на качеството и засилен контрол на документите за партидите, осъществяван от квалифицираното лице в обекта от ЕИП, отговорно за освобождаването на партиди. Въведена е и допълнителна проверка на продукта при внасяне в ЕС, включваща изготвяне на нов набор от аналитични резултати преди освобождаването.

Предвид отсъствието на съобщения за кръстосано замърсяване и отчитайки както критичната важност на продукта, така и подобренията в производството, понижаващи риска от кръстосано замърсяване до ниска степен, снабдяването с Амтопарс от *PII* е препоръчително да се запази за популацията от пациенти, за които няма други налични възможности за лечение. В допълнение, Амтопарс не трябва да се използва, ако има налична и подходяща за пациента алтернативна възможност за лечение. Също така, освен ако няма алтернативни възможности за пациентите, употребата на Амтопарс гранули трябва да се ограничи до пациентите, при които е необходимо приложение чрез назогастрална сонда или гастростома.

Текущият сертификат на *P11* за съответствие с ДПП няма да бъде валиден след 30 юни 2017 г. ПРУ трябва да предостави доклади за напредъка, с които да удостовери развитието на действията, предприети за възстановяване на съответствието на обекта с ДПП, след всеки идентифициран етап съобразно приетите срокове. До 30 юни 2017 г. ПРУ трябва да предостави доказателства, че производственият процес спазва изискванията на Директива 2003/94/ЕО (както е изменена) на Комисията, определяща принципите и насоките на ДПП, както е предвидено в член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО, тъй като това е условие на разрешението за употреба.

Независимо от горепосоченото, СМНР взема предвид становището за несъответствие с ДПП на *P11*, издадено от надзорния орган, в което се препоръчва всички партии Ammonaps, произведени във *Pharmaceutics Internationals Inc.*, да бъдат изтеглени в държавите членки, където продуктът не се счита за критично важен за общественото здраве, а снабдяването от този производствен обект да бъде забранено. В становището за несъответствие с ДПП на *P11* се посочва ясно, че притежателите на разрешенията за употреба трябва да се свържат със съответните национални компетентни органи (НКО), за да проверят дали продуктите им се считат за критични за общественото здраве от медицинска гледна точка на тяхната територия. В съответствие с това становище за несъответствие, НКО трябва да извършат оценка на критичната важност на продуктите, доставяни от *P11*, и да предприемат мерки, за да гарантират непрекъснатост на снабдяването, ако е необходимо.

Освен това СМНР препоръчва своевременно да се представят подходящи съобщения и предложи да се използва системата за преки съобщения до здравните специалисти (DHPC) за оповестяване на резултата от преразглеждането и достигнатите заключения относно употребата на Ammonaps. Съобщенията трябва да се изпращат съобразно приетия комуникационен план.

Lutinus (и свързани имена)

Lutinus е вагинална таблетка, съдържаща 100 mg прогестерон (*progesterone*), показана за лутеална поддръжка като част от програма за лечение на безплодни жени. Продуктът е одобрен в ЕС по децентрализираната процедура, включваща всичките 28 държави членки, като Швеция е референтната държава членка. Предлагането на Lutinus от *P11* спира през 2014 г., а производството на продукта се премества изцяло в алтернативен обект, регистриран през декември 2013 г.

Подробната оценка на всички предоставени от ПРУ съобщения за оплаквания от продукта през последните 5 години не установи оплакване, което би могло да се свърже с потенциално кръстосано замърсяване. Извършена бе и подробна оценка на кумулативните данни за безопасност на Lutinus до 31 май 2016 г., която не повдигна значителни опасения за безопасността във връзка с несъответствието с ДПП. От друга страна, несъответствието с добрата производствена практика представлява риск в количествено неопределима степен, който не може да бъде надеждно установен чрез данните след разрешаването. Затова липсата на значителни опасения не може да даде достатъчна увереност за безопасността на партидите, произведени в *P11*.

Като се има предвид, че понастоящем всички държави членки на ЕС се снабдяват с Lutinus, произведен в алтернативен обект, не се предвижда недостиг на този продукт.

Също така, с оглед на становището за несъответствие, издадено за *Pharmaceutics International Inc.* на 15 юни 2016 г., СМНР счита, че данните и документите, представени съгласно член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО, са неверни и че условията на разрешението за употреба на Lutinus (и свързани имена) трябва да се изменят с оглед *Pharmaceutics International Inc.* да бъде премахнат като производствен обект.

В допълнение към горепосочените заключения, СНМР обърна внимание на препоръките от надзорния орган, включени в становището за несъответствие с ДПП на *PII*, всички партии Lutinus, произведени във *Pharmaceutics Internationals Inc.*, да бъдат изтеглени, а снабдяването от този производствен обект да бъде забранено.

Dutasteride Actavis (и свързани имена)

Dutasteride Actavis е лекарствен продукт, съдържащ активното вещество дутастерид (*dutasteride*) — инхибитор на тройна 5 α -редуктаза. Dutasteride Actavis е показан за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата и е одобрен за пръв път в ЕС на 3 юни 2015 г. по децентрализираната процедура, като Дания е референтната държава членка.

PII не е произвеждал или освобождавал на пазара в ЕС партии от продукта. Всички лекарствени продукти Dutasteride Actavis, предлагани понастоящем на пазара в ЕС, са произведени от алтернативен обект, който към момента на одобрението вече е бил регистриран в разрешението за употреба.

С оглед на становището за несъответствие, издадено за *Pharmaceutics International Inc.* на 15 юни 2016 г., СНМР счита, че данните и документите, представени съгласно член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО, са неверни и че условията на разрешението за употреба на Dutasteride Actavis (и свързани имена) трябва да се изменят с оглед *Pharmaceutics International Inc.* да бъде премахнат като производствен обект.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 IU таблетки и SoliCol D3 50 000 IU таблетки са лекарствени продукти, съдържащи 20 000 или 50 000 IU колекалциферол (*colecalfiferol*) (аналог на витамин D3) като активно вещество. SoliCol D3 е одобрен във Великобритания по национална процедура на 18 декември 2015 г.

Продуктът още не е пуснат на пазара и ПРУ потвърди, че в PII не са произвеждани партии от него.

В разрешението за употреба на SoliCol D3 не е регистриран алтернативен производител. С оглед на сертификата за несъответствие с ДПП, издаден за *Pharmaceutics International, Inc.*, СНМР счита, че данните и документите, представени съгласно член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО, са неверни и следователно, съгласно член^o116 на Директива 2001/83/ЕО, разрешенията за употреба на SoliCol D3 трябва да бъдат спрани.

За да се отмени спирането на SoliCol D3, притежателят на разрешението за употреба трябва да представи доказателство, че производственият процес отговаря на изискванията на Директива 2003/94/ЕО (както е изменена) на Комисията, определяща принципите и насоките на ДПП, както е предвидено в член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че:

- СНМР взе предвид процедурата по член^o31 на Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, в чиито разрешения за употреба *Pharmaceutics International Inc.*, Мериленд, САЩ, е вписан като производствен обект;
- СНМР разгледа доклада от инспекцията, предоставен от надзорния орган, оценъчните доклади на (съ-)докладчика и наличните данни, представени от ПРУ в писмен вид в отговор на въпросите, поставени от СНМР;

- CHMP взе предвид становището за несъответствие с ДПП за *Pharmaceutics International Inc.*, издадено от MHRA на 15-и юни 2016 г., препоръчващо ограничаване на снабдяването в ЕС и изтегляне на лекарствените продукти, произведени в този обект, освен ако не се считат за критично важни за общественото здраве;
- CHMP взе предвид сертификата за съответствие с ДПП на *Pharmaceutics International Inc.*, издаден от MHRA на 15-и юни 2016 г., ограничен до лекарствените продукти, които се считат за критично важни за общественото здраве, и валиден до 30 юни 2017 г.;

Ammonaps

- в разрешението за употреба на Ammonaps не е регистриран алтернативен производствен обект;
- Предвид естеството на заболяването и фактът, че не са налице алтернативи във всички държави членки; CHMP счита, че Ammonaps е критично важен за общественото здраве;

В резултат на това, CHMP счита, че съотношението полза/риск за Ammonaps остава благоприятно за критично важна употреба, и препоръчва разрешенията за употреба да бъдат изменени, като се добави условие притежателят на разрешението за употреба на Ammonaps да предостави до 30 юни 2017 г. доказателство, че производственият процес отговаря на изискванията на Директива 2003/94/ЕО на Комисията, определяща принципите и насоките на ДПП, както е предвидено в член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО.

Lutinus (и свързани имена)

- понастоящем Lutinus се произвежда в алтернативен обект, регистриран в разрешението за употреба;
- CHMP отбеляза, че на пазара в ЕС понастоящем се предлагат партии Lutinus от *Pharmaceutics international Inc.*;
- CHMP счита, че при липсата на съответствие с ДПП от страна на производствения обект *Pharmaceutics International Inc.* данните и документите за Lutinus, представени съгласно член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО, са неверни.

В резултат на това, CHMP препоръчва разрешенията за употреба на Lutinus (и свързани имена) да се изменят с оглед *Pharmaceutics International Inc.* да бъде премахнат като производствен обект.

Dutasteride (и свързани с него имена)

- понастоящем Dutasteride Actavis се произвежда в алтернативен обект, регистриран в разрешението за употреба;
- CHMP отбеляза, че на пазара в ЕС няма партии Dutasteride Actavis от *Pharmaceutics International Inc.*;
- CHMP счита, че при липсата на съответствие с ДПП от страна на производствения обект *Pharmaceutics International Inc.* данните и документите за Dutasteride Actavis, представени съгласно член^o8, параграф^o3 на Директива 2001/83/ЕО, са неверни.

В резултат на това, CHMP препоръчва разрешенията за употреба на Dutasteride Actavis (и свързани имена) да се изменят с оглед *Pharmaceutics International Inc.* да бъде премахнат като производствен обект.

SoliCol D3

- в разрешението за употреба на SoliCol D3 не е регистриран алтернативен производствен обект и СНМР отбеляза, че понастоящем на пазара в ЕС не се предлагат партии SoliCol D3;
- СНМР счита, че към момента данните и документите, представени съгласно член°8, параграф°3 на Директива 2001/83/ЕО, са неверни.

В резултат на това, становището на СНМР е, че съгласно член°116 на Директива 2001/83/ЕО разрешенията за употреба на SoliCol D3 трябва да бъдат спрени.

За да се отмени спирането на SoliCol D3, притежателят(ите) на разрешението за употреба трябва да представи(ят) доказателство, че производственият процес отговаря на изискванията на Директива 2003/94/ЕО на Комисията, определяща принципите и насоките на ДПП, както е предвидено в член°8, параграф°3 на Директива 2001/83/ЕО.