

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Společnost Pharmaceuticals International Inc. (PII) se sídlem v Marylandu, USA, je uvedena jako výrobce v rozhodnutí o registraci čtyř přípravků registrovaných v EU, a to centrálně schváleného přípravku Ammonaps a tří vnitrostátně schválených přípravků Lutinus, Dutasteride Actavis a SoliCol D3.

Společná inspekce provedená v únoru 2016 Regulační agenturou pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (MHRA, z angl. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) a Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA, z angl. *Food and Drug Administration*) Spojených států zjistila zásadní a závažné nedostatky a dospěla k závěru, že společnost PII nesplňuje právní požadavky a/nebo zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi stanovené v právních předpisech Unie.

Byly identifikovány tyto nedostatky:

- zásadní nedostatky týkající se selhání organizačních a technických opatření k minimalizaci rizika křížové kontaminace mezi nebezpečnými a bezpečnými přípravky vyráběnými ve stejných výrobních zařízeních pomocí společného vybavení a nezabezpečení účinného fungování systému řízení kvality oddělením kvality,
- významné nedostatky týkající se pochybení při správě údajů společnosti, sterilizace a depyrogenizace a nedostatečné kontroly aseptického provozu s ohledem na zajištění požadované úrovně sterility.

Agentura MHRA dne 15. června 2016 vydala prohlášení o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti PII, ve kterém doporučila omezení dodávek do EU a stažení léčivých přípravků vyrobených v této společnosti, pokud nejsou z hlediska veřejného zdraví považovány za zásadní. Agentura MHRA vydala pro tuto společnost odpovídající osvědčení o dodržování správné výrobní praxe týkající se pouze těch léčivých přípravků, u kterých příslušné vnitrostátní orgány potvrdily, že jsou z hlediska veřejného zdraví zásadní. Toto osvědčení o dodržování správné výrobní praxe platí do 30. června 2017.

Léčivý přípravek může být považován za zásadní, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba.

Evropská komise dne 17. června 2016 zahájila postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala agenturu, aby posoudila možný vliv těchto nedostatků na kvalitu, bezpečnost a poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které byly schváleny Evropskou komisí a členskými státy. Výbor CHMP byl požádán o vydání stanoviska, zda by měla být rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky vyráběné ve výše uvedené společnosti zachována, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Ammonaps

Ammonaps je centrálně registrovaný přípravek, který obsahuje léčivou látku natrium-fenylbutyrát. Je určen k léčbě pacientů, kteří trpí poruchami metabolismu močoviny včetně nedostatku karbamoylfosfátsyntetázy, ornitin-karbamoyltransferázy nebo argininosukcinátsyntetázy. Je indikován u všech pacientů, u kterých onemocnění propukne v novorozeneckém věku (kompletní deficit enzymů, který se projeví v prvních 28 dnech života). Přípravek je rovněž indikován u pacientů s pozdním nástupem onemocnění (částečný deficit enzymů, který se projeví po prvním měsíci života) s hyperamonemickou encefalopatií v anamnéze.

Přípravek Ammonaps je k dispozici ve formě bílých oválných tablet (500 mg) a granulí (940 mg/g). Společnost PII je jediným výrobním místem, které je uvedeno v rozhodnutí o registraci pro výrobu koncových přípravků.

Přínosy přípravku Ammonaps v jeho schválené indikaci u poruch metabolismu močoviny jsou náležitě prokázány. Jedná se o závažné onemocnění a v EU je přípravkem Ammonaps léčeno velké množství pacientů. Pacienti vyžadují celoživotní léčbu a zdá se, že další možnosti léčby, které jsou k dispozici, jsou omezené vzhledem k obavám ohledně dodávek alternativních léčivých přípravků a skutečnosti, že některé z nich nemohou být podávány nasogastrickou sondou / gastrostomií, což je u těchto pacientů často nutné. Vzhledem k povaze onemocnění a skutečnosti, že v některých členských státech není k dispozici alternativní léčba, výbor CHMP považuje přípravek Ammonaps za zásadní.

Bezpečnostní profil přípravku Ammonaps u poruch metabolismu močoviny je náležitě stanovený. Další rizika v důsledku nedodržení správné výrobní praxe mohou potenciálně vést k možné křížové kontaminaci s jinými léčivými přípravky, které se vyrábějí na daném výrobním místě, včetně hormonů, cytotoxických přípravků a teratogenů. Ačkoli v období po uvedení přípravku na trh nebyla hlášena žádná křížová kontaminace, nedostatek takových hlášení poskytuje s přihlédnutím k cílové populaci, která trpí závažným onemocněním a která představuje nízký počet pacientů (porucha je velmi málo rozšířená), pouze nízkou míru jistoty. Spolehlivost databáze bezpečnosti z hlediska detekce takového účinku je velmi nízká. Kromě toho se jakékoliv významné bezpečnostní události mohou vyskytnout až po delším časovém období.

Je známo, že přesun výroby přípravku Ammonaps na vyhrazené místo, kde se používá speciální vybavení, poskytuje určitou jistotu a riziko křížové kontaminace se po provedení této změny považuje za nízké. Systém řízení kvality ve výrobním místě však nadále vykazuje výrazné nedostatky ve smyslu kontroly této změny a dohledu nad kvalitou. Nedodržení správné výrobní praxe představuje nevyčíslitelné riziko, které nelze z údajů pocházejících z doby po uvedení přípravku na trh spolehlivě zjistit, nedostatek jakýchkoliv významných obav tudíž nepředstavuje dostatečné ujištění ohledně bezpečnosti šarží vyrobených ve společnosti PII. Nedostatečné důsledné a průběžné zajišťování kvality již před rokem 2015 tedy vyvolává závažné obavy.

Kromě již zavedených opatření v návaznosti na první inspekci agentury MHRA v červnu 2015 jsou v současné době přijímána další opatření s cílem zlepšit systémy kvality zavedené ve výrobním místě. Mezi tato opatření patří využití podpory zkušených externích odborníků na řízení kvality a zvýšená kontrola dokumentů týkajících se šarží kvalifikovanou osobou ve výrobním místě v rámci EHP, která je odpovědná za propouštění šarží. Rovněž bylo zavedeno další testování přípravku při dovozu do EU, kdy je před uvolněním šarže vytvořen nový soubor analytických výsledků.

Vzhledem k neexistenci hlášení o křížové kontaminaci, významnosti přípravku a zdokonalením ve výrobě, která snížila riziko křížové kontaminace na nízkou úroveň, se doporučuje zachovat dodávku přípravku Ammonaps od společnosti PII pro populaci pacientů, pro které není žádná jiná možnost léčby k dispozici. Přípravek Ammonaps by neměl být používán, pokud je pro pacienta k dispozici alternativní a vhodná možnost léčby. Rovněž pokud nejsou pro pacienty k dispozici žádné alternativní možnosti, mělo by být použití přípravku Ammonaps ve formě granulí omezeno na pacienty, u nichž je nutné podávat přípravek nasogastrickou sondou nebo gastrostomií.

Stávající osvědčení o dodržování správné výrobní praxe ve společnosti PII nebude již od 30. června 2017 platné. Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit zprávy o pokroku s cílem informovat o vývoji opatření přijatých za účelem obnovení dodržování správné výrobní praxe v daném výrobním místě, a to vždy, když dosáhne nějakého milníku stanoveného ve schváleném harmonogramu. Držitel rozhodnutí o registraci by měl do 30. června 2017 doložit, že výrobní proces splňuje požadavky směrnice Komise 2003/94/ES (v platném znění), kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou

výrobní praxi, uvedené v čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES, vzhledem k tomu, že se jedná o podmínku udělení rozhodnutí o registraci.

Bez ohledu na výše uvedené výbor CHMP bere na vědomí prohlášení orgánu dohledu o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti PII, v němž orgán ohledu doporučuje, aby v těch členských státech, kde přípravek Ammonaps od společnosti Pharmaceutics Internationals Inc. není považován z hlediska veřejného zdraví za zásadní, byly všechny šarže tohoto přípravku staženy z trhu a dodávky z tohoto výrobního místa zakázány. V prohlášení orgánu dohledu o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti PII je vysvětleno, že držitelé rozhodnutí o registraci jsou povinni obrátit se na příslušný vnitrostátní orgán a ověřit u něj, zda jsou v jejich zemi dané přípravky považovány z lékařského hlediska za zásadní pro veřejné zdraví. Podle tohoto prohlášení o nedodržení správné výrobní praxe by měl příslušný vnitrostátní orgán vyhodnotit, zda je přípravek dodávaný společností PII zásadní, a případně zavést opatření pro zajištění nepřetržitých dodávek tohoto přípravku.

Výbor CHMP dále doporučil, aby byla v pravý čas vydána odpovídající sdělení, a navrhl přímá sdělení pro zdravotnické pracovníky, která je mají informovat o výsledku přezkoumání a dosažených závěrech ohledně používání přípravku Ammonaps. Tato přímá sdělení pro zdravotnické pracovníky by měla být zaslána podle schváleného komunikačního plánu.

Lutinus (a související názvy)

Lutinus je vaginální tableta, která obsahuje 100 mg progesteronu a která je určena k luteální podpoře v rámci léčebného programu pro neplodné ženy. Tento přípravek byl v EU schválen decentralizovaným postupem zahrnujícím všech 28 členských států, přičemž referenčním členským státem bylo Švédsko. Odebírání přípravku Lutinus od společnosti PII bylo ukončeno v roce 2014 a výroba přípravku plně přešla na jiné místo registrované v prosinci 2013.

Detailní posouzení všech nahlášených reklamací přípravku za posledních 5 let předložené držitelem rozhodnutí o registraci neodhalilo žádnou reklamaci přípravku, která by mohla souviset s možnou křížovou kontaminací. Rovněž bylo provedeno podrobné posouzení údajů o bezpečnosti přípravku Lutinus shromážděných do 31. května 2016, ze kterého nevyplývají žádné významné obavy ohledně bezpečnosti v souvislosti s nedodržením správné výrobní praxe. Nedodržení správné výrobní praxe však představuje nevyčíslitelné riziko, které nelze z údajů pocházejících z doby po uvedení přípravku na trh spolehlivě zjistit, nedostatek jakýchkoliv významných obav tudíž nepředstavuje dostatečné ujištění ohledně bezpečnosti šarží vyrobených ve společnosti PII.

Vzhledem k tomu, že v současné době je k dispozici ve všech členských státech EU přípravek Lutinus vyrobený na alternativním výrobním místě, nepředpokládá se, že tohoto přípravku bude nedostatek.

S ohledem na prohlášení o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti Pharmaceutics International Inc. vydané dne 15. června 2016 výbor CHMP také usoudil, že údaje a dokumenty předložené podle čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES jsou nesprávné a že podmínky udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Lutinus (a související názvy) by měly být pozměněny, aby byla společnost Pharmaceutics International Inc. vyškrtuta jakožto výrobní místo.

Kromě výše uvedených závěrů vzal výbor CHMP na vědomí doporučení orgánu dohledu uvedená v prohlášení o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti PII o tom, že všechny šarže přípravku Lutinus od společnosti Pharmaceutics Internationals Inc. by měly být staženy z trhu a dodávky z tohoto výrobního místa by měly být zakázány.

Dutasteride Actavis (a související názvy)

Dutasteride Actavis je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku dutasterid, trojnásobný inhibitor 5 α -reduktázy. Přípravek Dutasteride Actavis je určen k léčbě benigní hyperplazie prostaty a v Evropské

unii byl poprvé schválen dne 3. června 2015, a to decentralizovaným postupem, ve kterém bylo referenčním členským státem Dánsko.

Společnost PII žádné komerční šarže tohoto přípravku nevyrobila, ani je neuvedla na trh EU. Všechny šarže přípravku Dutasteride Actavis, které jsou v současné době k dispozici na trhu EU, byly vyrobeny na alternativním výrobním místě uvedeném v rozhodnutí o registraci v době jeho udělení.

S ohledem na prohlášení o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti Pharmaceutics International Inc. vydané dne 15. června 2016 výbor CHMP usoudil, že údaje a dokumenty předložené podle čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES jsou nesprávné a že podmínky udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Dutasteride Actavis (a související názvy) by měly být pozměněny, aby byla společnost Pharmaceutics International Inc. vyškrtuta jakožto výrobní místo.

SoliCol D3

SoliCol D3 20 000 IU tablety a SoliCol D3 50 000 IU tablety jsou léčivé přípravky, které jako léčivé látky obsahují 20 000 nebo 50 000 mezinárodních jednotek cholekalciferolu (analogu vitamínu D3). Přípravek SoliCol D3 byl schválen ve Spojeném království vnitrostátním postupem dne 18. prosince 2015.

Přípravek nebyl dosud uveden na trh a držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že společnost PII nevyrobila žádnou komerční šarži tohoto přípravku.

V rozhodnutí o registraci není uveden žádný jiný výrobce přípravku SoliCol D3. S ohledem na prohlášení o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti Pharmaceutics International Inc. výbor CHMP usoudil, že údaje a dokumenty předložené podle čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES jsou nesprávné, a proto by v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES měla být rozhodnutí o registraci přípravku SoliCol D3 pozastavena.

Aby bylo možné zrušit pozastavení rozhodnutí o registraci přípravku SoliCol D3, musí držitel rozhodnutí o registraci doložit, že výrobní proces splňuje požadavky směrnice Komise 2003/94/ES (v platném znění), kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, uvedené v čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP zohlednil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky, u kterých je společnost Pharmaceutics International Inc., Maryland, USA, uvedena v rozhodnutí o registraci jakožto výrobního místo,
- výbor CHMP přezkoumal zprávu o inspekci předloženou orgánem dohledu, hodnotící zprávu (spolu)zpravodaje a dostupné údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci písemně v odpovědi na otázky výboru CHMP,
- výbor CHMP zohlednil prohlášení o nedodržení správné výrobní praxe ve společnosti Pharmaceutics International Inc. vydané dne 15. června 2016 agenturou MHRA, které doporučuje omezení dodávek v EU a stažení léčivých přípravků vyrobených v této společnosti, pokud nejsou z hlediska veřejného zdraví považovány za zásadní,
- výbor CHMP zohlednil prohlášení o dodržení správné výrobní praxe ve společnosti Pharmaceutics International Inc. vydané dne 15. června 2016 agenturou MHRA, které se týká pouze léčivých přípravků považovaných z hlediska veřejného zdraví za zásadní a které je platné do 30. června 2017,

Ammonaps

- v rozhodnutí o registraci přípravku Ammonaps není uvedeno žádné alternativní výrobní místo,
- vzhledem k povaze onemocnění a skutečnosti, že v některých členských státech není k dispozici alternativní léčba, Výbor CHMP považuje přípravek Ammonaps za zásadní,

výbor CHMP se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Ammonaps zůstává pro zásadní použití příznivý, a proto doporučuje pozměnit rozhodnutí o registraci a stanovit podmínku, že držitel rozhodnutí o registraci přípravku Ammonaps do 30. června 2017 doloží, že výrobní postup splňuje požadavky směrnice Komise 2003/94/ES, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, uvedené v čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Lutinus (a související názvy)

- přípravek Lutinus se v současné době vyrábí na alternativním výrobním místě uvedeném v rozhodnutí o registraci,
- výbor CHMP konstatoval, že v současné době jsou na trhu EU k dispozici šarže přípravku Lutinus od společnosti Pharmaceutics International Inc.,
- výbor CHMP se domnívá, že v případě nedodržení správné výrobní praxe ve výrobním místě společnosti Pharmaceutics International Inc. jsou údaje a dokumenty předložené podle čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Lutinus nesprávné,

výbor CHMP proto doporučuje, aby bylo rozhodnutí o registraci pro přípravek Lutinus (a související názvy) pozměněno s ohledem na vyškrtnutí společnosti Pharmaceutics International Inc. jakožto výrobního místa z rozhodnutí o registraci.

Dutasteride (a související názvy)

- přípravek Dutasteride Actavis se v současné době vyrábí na alternativním výrobním místě uvedeném v rozhodnutí o registraci,
- výbor CHMP konstatoval, že na trhu EU nejsou k dispozici žádné šarže přípravku Dutasteride Actavis od společnosti Pharmaceutics International Inc.,
- výbor CHMP se domnívá, že v případě nedodržení správné výrobní praxe ve výrobním místě společnosti Pharmaceutics International Inc. jsou údaje a dokumenty předložené podle čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Dutasteride Actavis nesprávné,

výbor CHMP proto doporučuje, aby bylo rozhodnutí o registraci pro přípravek Dutasteride Actavis (a související názvy) pozměněno s ohledem na vyškrtnutí společnosti Pharmaceutics International Inc. jakožto výrobního místa z rozhodnutí o registraci.

SoliCol D3

- neexistuje žádné alternativní výrobní místo uvedené v rozhodnutí o registraci přípravku SoliCol D3 a výbor CHMP konstatoval, že v současné době nejsou na trhu EU k dispozici žádné šarže přípravku SoliCol D3,
- výbor CHMP se domnívá, že údaje a dokumenty předložené podle čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES jsou v současnosti nesprávné,

výbor CHMP proto zastává stanovisko, že v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES by měla být rozhodnutí o registraci přípravku SoliCol D3 pozastavena.

Aby bylo možné zrušit pozastavení rozhodnutí o registraci přípravku SoliCol D3, musí držitel(é) rozhodnutí o registraci doložit, že výrobní proces splňuje požadavky směrnice Komise 2003/94/ES,

kteřou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, uvedené v čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.