

## **Παράρτημα ΙΙ**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η Pharmaceuticals International Inc. (PII), με έδρα στο Maryland των ΗΠΑ, καταχωρίζεται ως παρασκευαστής στην άδεια κυκλοφορίας τεσσάρων προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ, περιλαμβανομένων του εγκεκριμένου μέσω κεντρικής διαδικασίας προϊόντος Ammonaps και τριών προϊόντων εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο: Lutinus, Dutasteride Actavis και SoliCol D3.

Τον Φεβρουάριο του 2016, μια κοινή επιθεώρηση από τη Ρυθμιστική Αρχή Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (MHRA) και τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ, εντόπισε κρίσιμες και σοβαρές ελλείψεις και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η PII δεν συμμορφωνόταν με τις νομικές απαιτήσεις και/ή τις αρχές και κατευθυντήριες οδηγίες της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όπως προβλέπονται από το δίκαιο της Ένωσης.

Εντοπίστηκαν οι ακόλουθες ελλείψεις:

- Κρίσιμες ελλείψεις σχετικά με την αποτυχία των οργανωτικών και τεχνικών μέτρων να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης μεταξύ επικίνδυνων και μη επικίνδυνων προϊόντων που παρασκευάζονται στις ίδιες εγκαταστάσεις παρασκευής με χρήση κοινού εξοπλισμού, καθώς και αστοχίες της μονάδας ποιότητας όσον αφορά τη διασφάλιση της αποτελεσματικής λειτουργίας του συστήματος ποιότητας.
- Σοβαρές ελλείψεις που αφορούσαν οργανωτικές αστοχίες στη διαχείριση των δεδομένων, τις διαδικασίες αποστείρωσης και αποπυρετογόνωσης, καθώς και ανεπαρκή έλεγχο των εργασιών υπό άσηπτες συνθήκες για την παροχή του απαιτούμενου επιπέδου διασφάλισης στειρότητας.

Στις 15 Ιουνίου 2016, η MHRA εξέδωσε δήλωση μη συμμόρφωσης (SNC) προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική για την PII, συνιστώντας τον περιορισμό του εφοδιασμού της ΕΕ και την ανάκληση των φαρμακευτικών προϊόντων που παρασκευάζονται σε αυτή την εγκατάσταση, εκτός εάν θεωρούνται κρίσιμης σημασίας για τη δημόσια υγεία. Η MHRA εξέδωσε για την εγκατάσταση ένα αντίστοιχο πιστοποιητικό συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική, το οποίο περιορίζεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιβεβαιωθεί από τις εθνικές αρμόδιες αρχές ότι είναι κρίσιμης σημασίας για τη δημόσια υγεία. Το εν λόγω πιστοποιητικό συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική ισχύει έως τις 30 Ιουνίου 2017.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να θεωρηθούν κρίσιμης σημασίας κατόπιν αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στα κράτη μέλη και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της νόσου.

Στις 17 Ιουνίου 2016, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και ζήτησε από τον Οργανισμό να εκτιμήσει τις πιθανές επιπτώσεις των ελλείψεων στην ποιότητα, την ασφάλεια και τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και τα κράτη μέλη. Ζητήθηκε από τη CHMP να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιλαμβάνουν την προαναφερόμενη εγκατάσταση θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

## Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

### Ammonaps

Το Ammonaps είναι ένα προϊόν εγκεκριμένο μέσω κεντρικής διαδικασίας, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία φαινυλοβουτυρικό νάτριο. Ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των ασθενών που πάσχουν από διαταραχές του κύκλου της ουρίας (UCD), στις οποίες περιλαμβάνονται οι ανεπάρκειες της συνθετάσης του καρβαμυλο-φωσφορικού οξέος, της ορνηθινοτρανσκαρβαμυλάσης ή της συνθετάσης αργινινο-

ηλεκτρικού οξέος. Ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με εμφάνιση της νόσου στη νεογνική ηλικία (εμφάνιση πλήρους ενζυμικής ανεπάρκειας στις 28 πρώτες ημέρες ζωής). Επίσης, ενδείκνυται για ασθενείς με όψιμη εμφάνιση της νόσου (εμφάνιση μερικής ενζυμικής ανεπάρκειας μετά τον πρώτο μήνα ζωής), που έχουν ιστορικό υπεραμμωνιαϊκής εγκεφαλοπάθειας.

Το Ammonaps διατίθεται σε μορφή λευκών δισκίων ωοειδούς σχήματος (500 mg) και σε μορφή κόκκων (940 mg/g). Η PII είναι η μοναδική εγκατάσταση παρασκευής που είναι καταχωρισμένη στην άδεια κυκλοφορίας για την παρασκευή των τελικών προϊόντων.

Τα οφέλη του Ammonaps στην εγκεκριμένη του ένδειξη για τις διαταραχές του κύκλου της ουρίας είναι καλώς τεκμηριωμένα. Πρόκειται για βαριά πάθηση, ενώ σημαντικός αριθμός ασθενών λαμβάνει αγωγή με Ammonaps στην ΕΕ. Επιπλέον, οι ασθενείς έχουν ανάγκη από αγωγή εφ' όρου ζωής, ενώ οι λοιπές διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές φαίνονται να είναι περιορισμένες, λόγω των ανησυχιών σχετικά με τον εφοδιασμό εναλλακτικών ουσιών και του γεγονότος ότι ορισμένες από αυτές δεν μπορούν να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού καθετήρα/καθετήρα γαστροστομίας, όπως συχνά απαιτείται στους ασθενείς αυτούς. Λόγω της φύσης της νόσου και της έλλειψης διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών σε όλα τα κράτη μέλη, η CHMP θεωρεί το Ammonaps προϊόν κρίσιμης σημασίας.

Το προφίλ ασφάλειας του Ammonaps στις διαταραχές του κύκλου της ουρίας είναι καλώς τεκμηριωμένο. Οι πρόσθετοι κίνδυνοι λόγω της μη συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική μπορούν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε πιθανή διασταυρούμενη επιμόλυνση με άλλα φάρμακα που παράγονται στην εγκατάσταση, περιλαμβανομένων ορμονών, κυτταροτοξικών παραγόντων και τερατογόνων ουσιών. Μολονότι δεν έχουν υποβληθεί αναφορές διασταυρούμενης επιμόλυνσης κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, λαμβανομένου υπόψη του πληθυσμού-στόχου, που πάσχει από βαριά νόσο, και του μικρού αριθμού ασθενών (δεδομένου ότι ο επιπολασμός της πάθησης είναι πολύ χαμηλός), η απουσία τέτοιων αναφορών παρέχει διασφάλιση σε μικρό μόνο βαθμό. Η αξιοπιστία της βάσης δεδομένων ασφάλειας σε ό,τι αφορά την ανίχνευση μιας τέτοιας επίδρασης είναι πολύ χαμηλή. Επιπλέον, οποιαδήποτε σημαντικά συμβάντα ασφάλειας μπορεί να εκδηλωθούν μόνον μετά από μακρά χρονική περίοδο.

Αναγνωρίζεται ότι η μετάβαση της παρασκευής του Ammonaps σε ειδική περιοχή με τη χρήση ειδικού εξοπλισμού παρέχει κάποια διασφάλιση και ο κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσης μετά από αυτή την αλλαγή θεωρείται χαμηλός. Ωστόσο, το σύστημα ποιότητας στην εγκατάσταση παρασκευής εξακολουθεί να είναι σημαντικά ελλιπές σε ό,τι αφορά τον έλεγχο των αλλαγών και την επίβλεψη της ποιότητας. Η μη συμμόρφωση προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική ενέχει κάποιο βαθμό κινδύνου που δεν μπορεί να προσδιοριστεί ποσοτικά και δεν μπορεί να ανιχνευτεί με αξιοπιστία μέσω των δεδομένων από την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, η απουσία σημαντικής ανησυχίας δεν μπορεί να προσφέρει σημαντική διασφάλιση όσον αφορά την ασφάλεια των παρτίδων που παρασκευάζονται στην PII. Η σταθερή και συνεχής απουσία επαρκούς διασφάλισης ποιότητας ήδη πριν από το 2015 αποτελεί, κατά συνέπεια, λόγο σοβαρής ανησυχίας.

Επιπλέον των μέτρων που έχουν ήδη εφαρμοστεί μετά την αρχική επιθεώρηση από την MHRA τον Ιούνιο του 2015, περαιτέρω ενέργειες που αφορούν την ποιότητα βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη, προκειμένου να βελτιωθούν τα συστήματα ποιότητας που εφαρμόζονται στην εγκατάσταση παρασκευής. Στα μέτρα αυτά συγκαταλέγονται η συνδρομή από έμπειρους εξωτερικούς ειδικούς, εξειδικευμένους στη διαχείριση ποιότητας, καθώς και ο βελτιωμένος έλεγχος των εγγράφων των παρτίδων από το αρμόδιο άτομο στην εγκατάσταση του ΕΟΧ που είναι υπεύθυνο για την κυκλοφορία των παρτίδων. Εφαρμόστηκαν επίσης επιπλέον δοκιμές του προϊόντος κατά την εισαγωγή στην ΕΕ, με την παραγωγή μιας νέας ομάδας αναλυτικών αποτελεσμάτων πριν από την κυκλοφορία.

Δεδομένης της απουσίας αναφορών διασταυρούμενης επιμόλυνσης και λαμβανομένης υπόψη της κρίσιμότητας του προϊόντος και των βελτιώσεων στην παρασκευή, μειώθηκε ο κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσης σε χαμηλού βαθμού, συνιστάται δε να διατηρηθεί ο εφοδιασμός του Ammonaps από την PII για εκείνον τον πληθυσμό ασθενών για τον οποίο δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη

θεραπευτική επιλογή. Επιπλέον, το Ammonaps δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή που είναι κατάλληλη για τον ασθενή. Επίσης, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές για τους ασθενείς, η χρήση των κόκκων Ammonaps θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται χορήγηση μέσω ρινογαστρικού καθετήρα ή γαστροστομίας.

Το υφιστάμενο πιστοποιητικό συμμόρφωσης της ΡΙΙ προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική παύει να ισχύει μετά τις 30 Ιουνίου 2017. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να παρουσιάζει εκθέσεις προόδου, προκειμένου να ενημερώνει σχετικά με την πρόοδο των ενεργειών που αναλαμβάνονται για την αποκατάσταση της συμμόρφωσης της εγκατάστασης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική, μετά από κάθε προσδιοριζόμενο ορόσημο σύμφωνα με τα συμφωνημένα χρονοδιαγράμματα. Ο ΚΑΚ θα πρέπει μέχρι τις 30 Ιουνίου 2017 να έχει παρουσιάσει αποδεικτικά στοιχεία ότι η διαδικασία παρασκευής πληροί τις απαιτήσεις της οδηγίας 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής (όπως τροποποιήθηκε) περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, όπως προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, καθώς αυτό αποτελεί προϋπόθεση για την άδεια κυκλοφορίας.

Με την επιφύλαξη των ανωτέρω, η CHMP λαμβάνει υπόψη τη δήλωση της εποπτικής αρχής περί μη συμμόρφωσης (SNC) της ΡΙΙ προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική σύμφωνα με την οποία συνιστάται στα κράτη μέλη στα οποία το προϊόν δεν θεωρείται κρίσιμης σημασίας για τη δημόσια υγεία η ανάκληση όλων των παρτίδων του Ammonaps που παρασκευάστηκαν στην Pharmaceutics Internationals Inc. καθώς και η απαγόρευση του εφοδιασμού από τη συγκεκριμένη εγκατάσταση παρασκευής. Η δήλωση περί μη συμμόρφωσης της ΡΙΙ προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική διευκρινίζει ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να επικοινωνούν με την Εθνική Αρχή Αρμόδια Αρχή (ΕΑΑ) προκειμένου να εξακριβώσουν κατά πόσο τα προϊόντα τους θεωρούνται, από ιατρικής απόψεως, κρίσιμης σημασίας για τη δημόσια υγεία στην επικράτειά τους. Σύμφωνα με την εν λόγω δήλωση περί μη συμμόρφωσης, η ΕΑΑ πρέπει να αξιολογεί την κρισιμότητα των προϊόντων που διαθέτει η ΡΙΙ και να θεσπίζει μέτρα για τη διασφάλιση του συνεχούς εφοδιασμού όπου αυτό απαιτείται.

Επιπλέον, η CHMP συνέστησε ότι, εν ευθέτω χρόνω, θα πρέπει να εκδοθούν κατάλληλες κοινοποιήσεις, ενώ πρότεινε την αποστολή άμεσων ανακοινώσεων προς τους επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να ενημερωθούν για το αποτέλεσμα της επανεξέτασης και τα πορίσματα που εξήχθησαν αναφορικά με τη χρήση του Ammonaps. Οι άμεσες ανακοινώσεις προς τους επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αποσταλούν σύμφωνα με το συμφωνημένο σχέδιο κοινοποιήσεων.

### **Lutinus (και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του)**

Το Lutinus είναι ένα κοιλιακό δισκίο που περιέχει 100 mg προγεστερόνης και ενδείκνυται για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης στο πλαίσιο προγράμματος αντιμετώπισης γυναικών με υπογονιμότητα. Το προϊόν αυτό εγκρίθηκε στην ΕΕ μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας, περιλαμβανομένων και των 28 κρατών μελών, με τη Σουηδία ως κράτος-μέλος αναφοράς. Η προμήθεια του Lutinus από την ΡΙΙ διακόπηκε το 2014 και η παρασκευή του προϊόντος μετατέθηκε πλήρως σε εναλλακτική εγκατάσταση που καταχωρίστηκε τον Δεκέμβριο του 2013.

Μια λεπτομερής αξιολόγηση όλων των αναφορών παραπόνων για το προϊόν κατά τα τελευταία 5 έτη οι οποίες παρασχέθηκαν από τον ΚΑΚ δεν αποκάλυψε κανένα παράπονο για το προϊόν που θα μπορούσε να σχετίζεται με πιθανή διασταυρούμενη επιμόλυνση. Πραγματοποιήθηκε επίσης λεπτομερής αξιολόγηση των αθροιστικών δεδομένων ασφάλειας για το Lutinus έως τις 31 Μαΐου 2016, από την οποία δεν προέκυψε καμία σημαντική ανησυχία ασφάλειας όσον αφορά τη μη συμμόρφωση προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική. Ωστόσο, η μη συμμόρφωση προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική ενέχει κάποιο βαθμό κινδύνου που δεν μπορεί να προσδιοριστεί ποσοτικά και δεν μπορεί να ανιχνευτεί με αξιοπιστία μέσω των δεδομένων από την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, η απουσία σημαντικής ανησυχίας δεν μπορεί να προσφέρει σημαντική διασφάλιση όσον αφορά την ασφάλεια των παρτίδων που παρασκευάζονται στην ΡΙΙ.

Δεδομένου ότι όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ προμηθεύονται επί του παρόντος του Lutinus που παρασκευάζεται στην εναλλακτική εγκατάσταση παρασκευής, δεν προβλέπεται έλλειψη του προϊόντος αυτού.

Επίσης, λαμβανομένης υπόψη της δήλωσης μη συμμόρφωσης που εκδόθηκε για τη Pharmaceutics International Inc. στις 15 Ιουνίου 2016, η CHMP θεωρεί ότι τα συγκεκριμένα στοιχεία και έγγραφα που προβλέπονται από το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ είναι εσφαλμένα και ότι οι όροι της άδειας κυκλοφορίας του Lutinus (και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του) θα πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να αφαιρεθεί η αναφορά της Pharmaceutics International Inc. ως εγκατάστασης παρασκευής.

Πέρα από τα ανωτέρω συμπεράσματα, η CHMP επεσήμανε τις συστάσεις της εποπτικής αρχής στη δήλωση μη συμμόρφωσης της ΡΙΙ προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική σύμφωνα με την οποία όλες οι παρτίδες του Lutinus που παρασκευάστηκαν στην Pharmaceutics International Inc. πρέπει να ανακληθούν και ο εφοδιασμός από τη συγκεκριμένη εγκατάσταση παρασκευής να απαγορευθεί.

### **Dutasteride Actavis (και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του)**

Το Dutasteride Actavis είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει τη δραστική ουσία δουταστερίδη, έναν τριπλό αναστολέα της 5α-αναγωγάσης. Το Dutasteride Actavis ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και εγκρίθηκε για πρώτη φορά στην ΕΕ στις 3 Ιουνίου 2015 μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας, με τη Δανία ως κράτος μέλος αναφοράς.

Δεν έχουν παρασκευαστεί εμπορικές παρτίδες του προϊόντος από την ΡΙΙ, ούτε έχουν κυκλοφορήσει στην αγορά της ΕΕ. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα του Dutasteride Actavis που διατίθενται επί του παρόντος στην αγορά της ΕΕ παρασκευάζονταν σε εναλλακτική εγκατάσταση παρασκευής που ήταν ήδη καταχωρισμένη στην άδεια κυκλοφορίας κατά τη στιγμή της έγκρισης.

Λαμβανομένης υπόψη της δήλωσης μη συμμόρφωσης που εκδόθηκε για τη Pharmaceutics International Inc. στις 15 Ιουνίου 2016, η CHMP θεωρεί ότι τα συγκεκριμένα στοιχεία και έγγραφα που προβλέπονται από το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ είναι εσφαλμένα και ότι οι όροι της άδειας κυκλοφορίας του Dutasteride Actavis (και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του) θα πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να αφαιρεθεί η αναφορά της Pharmaceutics International Inc. ως εγκατάστασης παρασκευής.

### **SoliCol D3**

Τα δισκία SoliCol D3 των 20.000 IU και τα δισκία SoliCol D3 των 50.000 IU είναι φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 20.000 ή 50.000 IU χοληκαλσιφερόλης (ανάλογο της βιταμίνης D3) ως δραστική ουσία. Το SoliCol D3 εγκρίθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο μέσω εθνικής διαδικασίας στις 18 Δεκεμβρίου 2015.

Το προϊόν δεν έχει ακόμη κυκλοφορήσει στην αγορά και ο ΚΑΚ έχει επιβεβαιώσει ότι δεν έχουν παρασκευαστεί εμπορικές παρτίδες του προϊόντος στην ΡΙΙ.

Στην άδεια κυκλοφορίας του SoliCol D3 δεν είναι καταχωρισμένος κανένας εναλλακτικός παρασκευαστής. Λαμβανομένου υπόψη του πιστοποιητικού μη συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική που έχει εκδοθεί για τη Pharmaceutics International Inc., η CHMP θεωρεί ότι τα συγκεκριμένα στοιχεία και έγγραφα που προβλέπονται από το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ είναι εσφαλμένα και, ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, οι άδειες κυκλοφορίας του SoliCol D3 θα πρέπει να ανασταλούν.

Για να αρθεί η αναστολή του SoliCol D3, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα παράσχει αποδεικτικά στοιχεία ότι η διαδικασία παρασκευής πληροί τις απαιτήσεις της οδηγίας 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής (όπως τροποποιήθηκε) περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όπως προβλέπεται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

## **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία η Pharmaceuticals International Inc (Maryland, ΗΠΑ) περιλαμβάνεται στην άδεια κυκλοφορίας ως εγκατάσταση παρασκευής.
- Η CHMP επανεξέτασε την έκθεση επιθεώρησης που παρασχέθηκε από την εποπτική αρχή, τις εκθέσεις αξιολόγησης του (συν-)εισηγητή και τα διαθέσιμα δεδομένα που παρουσιάστηκαν γραπτώς από τους ΚΑΚ σε συνέχεια των ερωτημάτων που τέθηκαν από τη CHMP.
- Η CHMP έλαβε υπόψη τη δήλωση μη συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική που εκδόθηκε για τη Pharmaceuticals International Inc. από την MHRA τη 15<sup>η</sup> Ιουνίου 2016, όπου προτεινόταν ο περιορισμός του εφοδιασμού της ΕΕ και η ανάκληση των φαρμακευτικών προϊόντων που παρασκευάζονται σε αυτήν την εγκατάσταση, εκτός εάν θεωρούνται κρίσιμης σημασίας για τη δημόσια υγεία.
- Η CHMP έλαβε υπόψη το πιστοποιητικό συμμόρφωσης προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική που εκδόθηκε για τη Pharmaceuticals International Inc. από την MHRA τη 15<sup>η</sup> Ιουνίου 2016, το οποίο περιορίζεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας για τη δημόσια υγεία και ισχύει έως τις 30 Ιουνίου 2017.

### **Ammonaps**

- Δεν υπάρχει εναλλακτική εγκατάσταση παρασκευής καταχωρισμένη στην άδεια κυκλοφορίας του Ammonaps.
- Λόγω της φύσης της νόσου και της έλλειψης διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών σε όλα τα κράτη μέλη, η CHMP θεωρεί ότι το Ammonaps είναι προϊόν κρίσιμης σημασίας για τη δημόσια υγεία.

Η CHMP, κατά συνέπεια, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Ammonaps παραμένει ευνοϊκή για χρήση σε κρίσιμες καταστάσεις και, ως εκ τούτου, συνιστά την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας υπό την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για το Ammonaps θα παρουσιάσει έως τις 30 Ιουνίου 2017 αποδεικτικά στοιχεία ότι η διαδικασία παρασκευής πληροί τις απαιτήσεις της οδηγίας 2003/94/EK της Επιτροπής περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, όπως προβλέπεται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK.

### **Lutinus (και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του)**

- Το Lutinus παρασκευάζεται επί του παρόντος σε εναλλακτική εγκατάσταση παρασκευής που είναι καταχωρισμένη στην άδεια κυκλοφορίας του.
- Η CHMP σημείωσε ότι παρτίδες του Lutinus από τη Pharmaceuticals International Inc. είναι επί του παρόντος διαθέσιμες στην αγορά της ΕΕ.
- Η CHMP θεωρεί ότι απουσία συμμόρφωσης της εγκατάστασης παρασκευής της Pharmaceuticals International Inc. προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική, τα συγκεκριμένα στοιχεία και έγγραφα που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK είναι εσφαλμένα.

Κατά συνέπεια, η CHMP συνιστά την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας του Lutinus (και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του), προκειμένου να αφαιρεθεί η αναφορά της Pharmaceuticals International Inc. ως εγκατάστασης παρασκευής από τις άδειες κυκλοφορίας τους.

### **Dutasteride (και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του)**

- Το Dutasteride Actavis παρασκευάζεται επί του παρόντος σε εναλλακτική εγκατάσταση παρασκευής που είναι καταχωρισμένη στην άδεια κυκλοφορίας του.
- Η CHMP σημείωσε ότι δεν υπάρχουν παρτίδες του Dutasteride Actavis από τη Pharmaceuticals International Inc. στην αγορά της ΕΕ.
- Η CHMP θεωρεί ότι απουσία συμμόρφωσης της εγκατάστασης παρασκευής της Pharmaceuticals International Inc. προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική, τα συγκεκριμένα στοιχεία και έγγραφα που προβλέπονται από το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για το Dutasteride Actavis είναι εσφαλμένα.

Κατά συνέπεια, η CHMP συνιστά την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας του Dutasteride Actavis (και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του), προκειμένου να αφαιρεθεί η αναφορά της Pharmaceuticals International Inc. ως εγκατάστασης παρασκευής από τις άδειες κυκλοφορίας τους.

### **SoliCol D3**

- Δεν υπάρχει εναλλακτική εγκατάσταση παρασκευής καταχωρισμένη στην άδεια κυκλοφορίας του SoliCol D3, ενώ η CHMP σημείωσε ότι δεν υπάρχουν παρτίδες του SoliCol D3 διαθέσιμες επί του παρόντος στην αγορά της ΕΕ.
- Η CHMP θεωρεί ότι επί του παρόντος τα συγκεκριμένα στοιχεία και έγγραφα που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ είναι εσφαλμένα.

Κατά συνέπεια, η CHMP είναι της γνώμης ότι σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, οι άδειες κυκλοφορίας του SoliCol D3 θα πρέπει να ανασταλούν.

Για να αρθεί η αναστολή του SoliCol D3, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας θα παράσχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι η διαδικασία παρασκευής πληροί τις απαιτήσεις της οδηγίας 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όπως προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.