

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Uzņēmums *Pharmaceutics International Inc.* (turpmāk —*PII*), kurš atrodas Merilendā ASV, ir norādīts kā ražotājs četrus Eiropas Savienībā atļautu produktu reģistrācijas apliecībās. Šie produkti ir: centralizēti apstiprinātais produkts *Ammonaps* un trīs produkti, kas apstiprināti atsevišķās valstīs: *Lutinus*, *Dutasteride Actavis* un *SoliCol D3*.

Kopīgā Ārstniecības un veselības aprūpes produktu regulatīvās aģentūras (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*; turpmāk — *MHRA*) un ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (*Food and Drug Administration*; turpmāk — *FDA*) pārbaudē tika konstatēti kritiski un būtiski trūkumi un secināts, ka *PII* nav ievērojis juridiskās prasības un/vai labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes, kas noteikti Savienības tiesību aktos.

Tika konstatēti šādi trūkumi:

- kritiski trūkumi saistībā ar organizatorisku un tehnisku pasākumu nespēju mazināt to bīstamo un nebīstamo produktu krustenisko kontamināciju, kuri tiek ražoti vienā ražotnē, izmantojot kopīgas ražošanas iekārtas, kā arī par kvalitāti atbildīgās struktūrvienības nespēja nodrošināt kvalitātes sistēmas efektīvu darbību;
- būtiski trūkumi saistībā ar organizatorisko datu pārvaldības nepilnībām, sterilizācijas un pirogēno baktēriju iznīcināšanas procesiem, kā arī aseptisko darbību nepietiekamu kontroli, lai nodrošinātu nepieciešamo sterilitātes līmeni.

MHRA 2016. gada 15. jūnijā izdeva *PII* adresētu paziņojumu par labas ražošanas prakses neievērošanu, iesakot ierobežot uzņēmuma produktu piegādi Eiropas Savienībā un atsaukt konkrētajā ražotnē izgatavotās zāles, ja vien tās nav atzītas par vitāli nepieciešamām sabiedrības veselībai. *MHRA* izdeva atbilstošu sertifikātu par labas ražošanas prakses ievērošanu šajā ražotnē, tomēr tas attiecās tikai uz zālēm, ko valstu kompetentās iestādes bija atzinušas par vitāli nepieciešamām sabiedrības veselībai. Šis sertifikāts par labas ražošanas prakses ievērošanu ir spēkā līdz 2017. gada 30. jūnijam.

Zāles var tikt uzskatītas par vitāli nepieciešamām, balstoties uz potenciāli jaunu medicīnisko vajadzību novērtējumu, kā arī ņemot vērā piemērotu alternatīvo zāļu pieejamību attiecīgajā(-ās) dalībvalstī(-īs) un, vajadzības gadījumā, ārstējamās slimības veidu.

Eiropas Komisija (turpmāk — *EK*) 2016. gada 17. jūnijā uzsāka izskatīšanas procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam un lūdza aģentūru izvērtēt minēto trūkumu iespējamo ietekmi uz Eiropas Komisijas un dalībvalstu apstiprināto zāļu kvalitāti, drošumu, kā arī ieguvumu un risku līdzsvaru. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja tika lūgta sniegt atzinumu, vai ir jāsaglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc minētajā ražotnē izgatavoto zāļu reģistrācijas apliecības.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ammonaps

Ammonaps ir centralizēti reģistrētas zāles, kas satur aktīvo vielu nātrija fenilbutirātu. Tās ir paredzētas pacientiem urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanai, ietverot karbamilfosfāta sintētāzes, ornitīna transkarbamilāzes vai arginīna sukcināta sintētāzes deficīta gadījumus. Tās ir indicētas visiem pacientiem ar neonatāli sākušos slimību (pilnīgu fermentu deficītu, kas izpaužas dzīves pirmo 28 dienu laikā). Tās ir indicētas arī pacientiem ar vēlīni sākušos slimību (daļēju fermentu deficītu, kas izpaužas pēc pirmā dzīves mēneša), kuriem anamnēzē ir hiperamonēmiskā encefalopātija.

Zāles *Ammonaps* ir pieejamas baltu ovālu tablešu veidā (500 mg) un granulu veidā (940 mg/g). Reģistrācijas apliecībā ir norādīts, ka *PII* ir vienīgā ražošanas vieta, kur notiek galaproduktu ražošana.

Ammonaps pozitīvā iedarbība urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanā, kā to paredz produkta indikācija, ir vispāratzīta. Tā ir smaga slimība, un ievērojams skaits pacientu Eiropas Savienībā tiek ārstēti ar *Ammonaps*. Turklāt šiem pacientiem ārstēšana ir nepieciešama visas dzīves garumā un citas pieejamās ārstēšanas iespējas ir ierobežotas, jo pastāv bažas par alternatīvu līdzekļu pieejamību un to, ka dažus no tiem nav iespējams ievadīt, izmantojot nazogastrālo zondi vai gastrostomu, kas šiem slimniekiem nereti ir vajadzīgs. Pamatojoties uz slimības būtību un faktu, ka ne visās dalībvalstīs ir pieejamas terapeitiskas alternatīvas, CHMP uzskata *Ammonaps* par sabiedrības veselībai vitāli nepieciešamām zālēm.

Ammonaps drošības īpašības urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanā ir labi zināmas. Papildu riski, kas var rasties, neievērojot labu ražošanas praksi, var izraisīt krustenisko kontamināciju ar citām zālēm, kas tiek izgatavotas tajā pašā ražotnē, tostarp ar hormoniem, citotoksīniem un teratogēniem. Kopš produkta laišanas tirgū nav saņemtas ziņas par krustenisko kontamināciju, tomēr, ņemot vērā mērķa grupu, proti, smagi slimos, un nelielo pacientu skaitu (jo slimības izplatība ir ļoti zema), šādu ziņojumu neesamība sniedz pavisam nelielu pārliecību. Ticamība, ka drošuma datubāze konstatēs šādu faktu, ir ļoti zema. Turklāt jebkādas ievērojamas izmaiņas drošuma ziņā var rasties tikai pēc ilga laika perioda.

Ir atzīts, ka *Ammonaps* ražošanas pārceļšana uz tam īpaši atvēlētu zonu, izmantojot tikai tam paredzētas iekārtas, sniedz zināmu pārliecību, un pēc šīm izmaiņām krusteniskās kontaminācijas iespējamība tiek uzskatīta par zemu. Tomēr ražotnes kvalitātes sistēmā joprojām ir nepilnības, it īpaši attiecībā uz pārmaiņu pārvaldību un kvalitātes uzraudzību. Labas ražošanas prakses neievērošana rada skaitļos neizsakāmu risku, ko nav iespējams ticami konstatēt, izmantojot datus par laikposmu pēc produkta laišanas tirgū. Tas, ka nepastāv būtiskas bažas, nerada pietiekamu pārliecību par to zāļu partiju drošumu, kas ir izgatavotas PII ražotnē. Tādēļ nopietnas bažas izriet no tā, ka ražotnē līdz 2015. gadam konsekventi un ilgstoši nepastāvēja atbilstoša kvalitātes nodrošināšanas sistēma.

Papildus jau īstenotajiem pasākumiem kopš sākotnējās MHRA pārbaudes 2015. gadā šobrīd tiek veikti turpmāki pasākumi ražotnē esošo kvalitātes sistēmu uzlabošanai. Pie tiem jāmin pieredzējušu ārēju speciālistu piesaistīšana, kuri specializējas kvalitātes vadībā, kā arī tiek pilnveidota partijas dokumentu kontrole, ko veic kvalificēts darbinieks tajā EEZ birojā, kurš ir atbildīgs par partiju izlaidi. Saistībā ar produkta importēšanu Eiropas Savienībā ir arī sāka produkta papildu testēšana, sagatavojot jaunu analītisko rezultātu kopumu pirms produkta izlaides.

Tā kā nav ziņu par krustenisko kontamināciju, kā arī ņemot vērā zāļu vitālo nepieciešamību un ražošanas procesa uzlabojumus, kar kuriem krusteniskās kontaminācijas risks ir samazināts līdz minimumam, ir ieteikts saglabāt PII izcelsmes *Ammonaps* zāļu piegādes tai pacientu grupai, kurai nav pieejami citi ārstēšanas veidi. Turklāt *Ammonaps* nevajadzētu izmantot, ja pacientam ir pieejams cits piemērots ārstēšanas veids. Tāpat, ja vien pacientiem nav pieejami citi ārstēšanas veidi, *Ammonaps* granulas ir jāļauj lietot vienīgi pacientiem, kuriem šīs zāles ir jāievada, izmantojot nazogastrālo zondi vai gastrostomu.

Pašreiz spēkā esošais sertifikāts par labas ražošanas prakses (LRP) ievērošanu PII vairs nebūs derīgs pēc 2017. gada 30. jūnija. Reģistrācijas apliecības īpašniekam pēc katra apzinātā posma un atbilstoši saskaņotajiem termiņiem jāsniedz progresa ziņojumi, lai informētu par pasākumu īstenošanas gaitu, atjaunojot ražotnes atbilstību labas ražošanas praksei. Reģistrācijas apliecības īpašniekam līdz 2017. gada 30. jūnijam ir jāiesniedz pierādījumi, kas apliecina ražošanas procesa atbilstību prasībām, kas noteiktas Komisijas Direktīvā 2003/94/EK (ar grozījumiem), ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā minētajai kārtībai, jo tas ir nosacījums reģistrācijas apliecības saņemšanai.

Neatkarīgi no iepriekšminētā CHMP ņem vērā uzraudzības iestādes paziņojumu par PII neatbilstību LRP un tās ieteikumu dalībvalstīs, kurās zāles nav uzskatāmas par vitāli svarīgām sabiedrības veselībai, atsaukt visas *Pharmaceutics Internationals Inc.* ražotā farmaceitiskā preparāta *Ammonaps* partijas un

aizliegt piegādes no šīs ražotnes. Paziņojumā par *PII* neatbilstību LRP ir precizēts, ka tirdzniecības atļauju turētāji tiek lūgti sazināties ar attiecīgo valsts kompetento iestādi (VKI), lai pārbaudītu, vai viņu produktus uzskata par vitāli svarīgiem sabiedrības veselībai viņu teritorijā. Saskaņā ar šo paziņojumu par neatbilstību VKI ir jānovērtē *PII* piegādāto ražojumu vitālā nepieciešamība un jāīsteno pasākumi, lai vajadzības gadījumā nodrošinātu nepārtrauktu piegādi.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja arī ieteica, ka noteiktā laikā jānāk klajā ar atbilstošiem paziņojumiem, un ierosināja izmantot tiešos veselības aprūpes speciālistu ziņojumus (*Direct Healthcare Professional Communications —DHPC*), lai informētu par pārskatīšanas rezultātiem un secinājumiem par *Ammonaps* lietošanu. Šie ziņojumi jānosūta saskaņā ar apstiprināto komunikācijas plānu.

Lutinus (un sinonīmiskie nosaukumi)

Lutinus ir vagināla tablete, kas satur 100 mg progesterona. Tā ir indicēta luteālās fāzes atbalstam un ir sieviešu neauglības ārstēšanas programmas sastāvdaļa. Eiropas Savienībā šīs zāles tika apstiprinātas, izmantojot decentralizētu procedūru visās 28 dalībvalstīs un Zviedrijai darbojoties kā atsaucē dalībvalstij. *Lutinus* piegādes no *PII* tika apturētas 2014. gadā, un produkta ražošana tika pilnībā pārcelta uz citu ražotni, ko reģistrēja 2013. gada decembrī.

Sīki izvērtējot visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos sūdzību ziņojumus par produktu pēdējo 5 gadu laikā, netika konstatēta neviena sūdzība par produktu, kas liecinātu par iespējamu krustenisko kontamināciju. Tika veikts arī detalizēts *Lutinus* kumulatīvo drošuma datu novērtējums par laikposmu līdz 2016. gada 31. maijam, kurā netika konstatētas nekādas būtiskas drošuma problēmas, kas būtu saistītas ar labas ražošanas prakses neievērošanu. Tomēr labas ražošanas prakses neievērošana rada skaitļos neizsakāmu risku, ko nav iespējams ticami konstatēt, izmantojot datus par laikposmu pēc produkta laišanas tirgū. Savukārt būtisku bažu trūkums nesniedz pietiekamu pārliecību par to zāļu partiju drošumu, kas ir izgatavotas *PII* ražotnē.

Tā kā visās ES dalībvalstīs šobrīd tiek piegādātas *Lutinus* zāles, kas izgatavotas citā ražotnē, šā produkta trūkums tirgū nav gaidāms.

Tāpat, ņemot vērā *Pharmaceutics International Inc.* izsniegto paziņojumu par neatbilstību, kas izdots 2016. gada 15. jūnijā, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskatīja, ka sniegtā informācija un dokumenti, kas uzskaitīti Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā, ir klūdaini un ka ir jāmaina *Lutinus* (un sinonīmisko nosaukumu) reģistrācijas apliecības nosacījumi, no ražošanas vietu saraksta svītrotot *Pharmaceutics International Inc.* ražotni.

Papildus iepriekš minētajiem secinājumiem, *CHMP* ņēma vērā Uzraudzības iestādes ieteikumus paziņojumā par *PII* neatbilstību LRP un nolēma, ka ir jāatsauc visas *Pharmaceutics International Inc.* ražotā farmaceutiskā preparāta *Lutinus* partijas un jāaizliedz piegādes no šīs ražotnes.

Dutasteride Actavis (un sinonīmiskie nosaukumi)

Dutasteride Actavis ir zāles, kas satur aktīvo vielu dutasterīdu — trīskārtēju 5 α -reduktāzes inhibitoru. *Dutasteride Actavis* ir paredzētas labdabīgas priekšdziedzera hiperplāzijas ārstēšanai un pirmo reizi tika apstiprinātas ES 2015. gada 3. jūnijā, izmantojot decentralizēto procedūru, Dānijai darbojoties kā atsaucē dalībvalstij.

PII nav izgatavojis šā produkta komerciālas partijas, un tādas nav laistas ES tirgū. Visi šobrīd ES tirgū pieejamie produkti ar nosaukumu *Dutasteride Actavis* ir izgatavoti citā ražotnē, kas jau ir norādīta reģistrācijas apliecībā apstiprināšanas brīdī.

Ņemot vērā *Pharmaceutics International Inc.* adresēto paziņojumu par neatbilstību, kas izdots 2016. gada 15. jūnijā, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskatīja, ka sniegtā informācija un dokumenti, kas uzskaitīti Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā, ir klūdaini un ka ir jāmaina

Dutasteride Actavis (un sinonīmisko nosaukumu) reģistrācijas apliecības nosacījumi, no ražošanas vietu saraksta svītrotot *Pharmaceutics International Inc.* ražotni.

SoliCol D3

Tabletes *SoliCol D3 20,000 IU* un *SoliCol D3 50,000 IU* ir zāles, kas satur 20 000 vai 50 000 IU (starptautiskās vienības) aktīvās vielas kolekalciferola (vitamīna D3 analogs). *SoliCol D3* tika apstiprinātas Apvienotajā Karalistē 2015. gada 18. decembrī, izmantojot valsts procedūru.

Produkts vēl nav laists tirgū, un reģistrācijas apliecības īpašnieks ir apstiprinājis, ka produkta komerciālās partijas nav izgatavotas *PII* ražotnē.

SoliCol D3 reģistrācijas apliecībā nav norādīti citi ražotāji. Ņemot vērā *Pharmaceutics International Inc.* adresēto paziņojumu par labas ražošanas prakses neievērošanu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskatīja, ka sniegtā informācija un dokumenti, kas uzskaitīti Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā, ir kļūdaini un tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu produkta *SoliCol D3* reģistrācijas apliecības ir jāaptur.

Lai atjaunotu apturētu *SoliCol D3* reģistrācijas apliecību, tās turētājs iesniedz pierādījumus, ka ražošanas process atbilst prasībām, kas noteiktas Komisijas Direktīvā 2003/94/EK (ar grozījumiem), ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā minētajai kārtībai.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ir ņēmusi vērā Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā noteikto procedūru attiecībā uz zālēm, kuru reģistrācijas apliecībā kā ražošanas vieta ir norādīts uzņēmums *Pharmaceutics International Inc.* (Merilenda, ASV);
- Komiteja ir izvērtējusi uzraudzības iestādes iesniegto pārbaudes ziņojumu, ziņotāja(-u) novērtējuma ziņojumus un datus, ko rakstveidā snieguši reģistrācijas apliecību turētāji, atbildot uz komitejas uzdotajiem jautājumiem;
- Komiteja ir ņēmusi vērā *MHRA* 2016. gada 15. jūnija *Pharmaceutics International Inc.* adresēto paziņojumu par labas ražošanas prakses neievērošanu, kurā ir ieteikts ierobežot piegādes Eiropas Savienībā un atsaukt šajā ražotnē izgatavotās zāles, ja vien tās nav atzītas par vitāli nepieciešamām sabiedrības veselībai;
- Komiteja ir ņēmusi vērā *MHRA* 2016. gada 15. jūnijā *Pharmaceutics International Inc.* izsniegto sertifikātu, kurš ir derīgs līdz 2017. gada 30. jūnijam, par atbilstību labas ražošanas praksei attiecībā uz vitāli sabiedrības veselībai nepieciešamās zālēm.

Ammonaps

- *Ammonaps* reģistrācijas apliecībā nav norādīta cita apstiprināta ražotne.
- Pamatojoties uz slimības būtību un faktu, ka ne visās dalībvalstīs ir pieejamas terapeitiskas alternatīvas, *CHMP* uzskata *Ammonaps* par sabiedrības veselībai vitāli nepieciešamām zālēm.

Tādējādi komiteja uzskata, ka *Ammonaps* ieguvumu un risku līdzsvars saglabājas par labu šo zāļu izmantošanai vitālas nepieciešamības gadījumos, un tādēļ iesaka izdarīt izmaiņas to reģistrācijas apliecībās ar nosacījumu, ka *Ammonaps* reģistrācijas apliecības īpašnieks līdz 2017. gada 30. jūnijam iesniedz pierādījumus par ražošanas procesa atbilstību prasībām, kas noteiktas Komisijas Direktīvā 2003/94/EK, ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā minētajai kārtībai.

Lutinus (un sinonīmiskie nosaukumi)

- Zāles *Lutinus* šobrīd tiek ražotas citā ražotnē, kas ir apstiprināta reģistrācijas apliecībā.
- Komiteja norādīja, ka uzņēmumā *Pharmaceutics International Inc.* ražotās *Lutinus* zāļu partijas šobrīd ir pieejamas ES tirgū.
- Komiteja uzskata, ka sakarā ar labas ražošanas prakses neievērošanu uzņēmuma *Pharmaceutics International Inc.* ražotnē, informācija un dokumenti par *Lutinus*, kas noteikti Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā, ir kļūdaini.

Tādēļ komiteja iesaka veikt izmaiņas *Lutinus* (un zāļu ar sinonīmisku nosaukumu) reģistrācijas apliecībā un izslēgt *Pharmaceutics International Inc.* ražotni no šo zāļu reģistrācijas apliecībām.

Dutasterid (un sinonīmiskie nosaukumi)

- Zāles *Dutasteride Actavis* šobrīd tiek ražotas citā ražotnē, kas ir apstiprināta to reģistrācijas apliecībā.
- Komiteja ņēma vērā, ka ES tirgū nav pieejamas zāļu *Dutasteride Actavis* partijas, kas izgatavotas uzņēmumā *Pharmaceutics International Inc.*
- Komiteja uzskata, ka sakarā ar labas ražošanas prakses neievērošanu uzņēmuma *Pharmaceutics International Inc.* ražotnē, informācija un dokumenti par *Dutasteride Actavis*, kas uzskaitīti Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā, ir kļūdaini.

Tādēļ komiteja iesaka veikt izmaiņas *Dutasteride Actavis* (un zāļu ar sinonīmisku nosaukumu) reģistrācijas apliecībā un svītrot *Pharmaceutics International Inc.* ražotni no šo zāļu reģistrācijas apliecībām.

SoliCol D3

- *SoliCol D3* reģistrācijas apliecībā nav norādīta neviena cita ražošanas vieta un komiteja ņēma vērā, ka šobrīd zāļu *SoliCol D3* partijas ES tirgū nav pieejamas.
- Komiteja uzskata, ka šobrīd informācija un dokumenti, kas uzskaitīti Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā, ir kļūdaini.

Tādēļ Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskata, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu zāļu *SoliCol D3* reģistrācijas apliecības ir jāaptur.

Lai atjaunotu apturētu *SoliCol D3* reģistrācijas apliecību, tās turētājs(-i) iesniedz pierādījumus par ražošanas procesa atbilstību prasībām, kas noteiktas Komisijas Direktīvā 2003/94/EK, ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktā minētajai kārtībai.