

Domande e risposte sulle raccomandazioni finali su Caelyx e Ceplene prodotti da Ben Venue Laboratories.

Esito delle procedure ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (EC) n. 726/2004

Il 15 marzo 2012, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato la revisione di Caelyx (doxorubicina cloridrato) e Ceplene (istamina dicloridrato)¹, due medicinali antitumorali autorizzati mediante procedura centralizzata, prodotti da Ben Venue Laboratories, nell'Ohio, USA.

La revisione è stata iniziata in seguito alla identificazione di carenze nel sistema di gestione della qualità rilevate in questo sito e fa seguito alla conclusione della revisione del 22 febbraio 2012 di altri 12 medicinali, autorizzati mediante procedura centralizzata, prodotti nello stesso sito (Angiox, Busilvex, Vidaza, Vistide, Velcade, Ecalta diluente, Soliris, Cayston, Luminity, Mepact, Torisel e Vibativ)². Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha raccomandato di mantenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di Caelyx e Ceplene fino all'autorizzazione di un nuovi siti di produzione in quanto questi medicinali sono considerati essenziali per i pazienti e attualmente non sono disponibili fornitori o formulazioni alternativi.

Perché questi medicinali sono stati sottoposti a revisione?

Un'ispezione di GMP (Buone Norme di Fabbricazione), condotta presso il sito produttivo di Ben Venue nel novembre 2011³, ha evidenziato diverse carenze nel sistema di gestione della qualità nel sito, in particolare riguardo al processo di riempimento delle preparazioni sterili e alla possibile contaminazione particellare durante il processo di produzione. Nel corso dell'ispezione, Ben Venue ha deciso di interrompere l'intera produzione e la distribuzione dei medicinali dal sito.

Di conseguenza, in data 18 novembre 2011, la Commissione Europea ha richiesto al CHMP di valutare l'impatto di tali carenze sulla qualità e sulla sicurezza dei medicinali prodotti da Ben Venue e di esprimere un parere sull'eventuale mantenimento, variazione, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali nei Paesi UE.

Quali iniziative sono state adottate finora?

Il CHMP ha valutato le cause e l'impatto della possibile contaminazione particellare e i problemi relativi alla garanzia della sterilità. Sulla base dei potenziali rischi identificati, a novembre⁴ e dicembre⁵ 2011, il CHMP ha emanato delle raccomandazioni temporanee consigliando di continuare a utilizzare solo i medicinali assolutamente essenziali per le necessità dei pazienti e per i quali non vi siano fornitori o formulazioni alternativi, come il Caelyx e il Ceplene.

Inoltre, in data 13 gennaio 2012, l'Agenzia regolatoria del Regno Unito (MHRA), per conto del network regolatorio europeo, ha rilasciato alla Ben Venue un certificato GMP limitato al fine di interrompere la fornitura nell'UE di medicinali non essenziali prodotti da Ben Venue, consentendo di continuare la fornitura di quelli essenziali come Caelyx e Ceplene.

Quali sono le raccomandazioni finali del CHMP?

Attualmente il CHMP ha concluso la valutazione per Caelyx e Ceplene e ha raccomandato di mantenerne le autorizzazioni all'immissione in commercio in quanto questi medicinali sono considerati essenziali per i pazienti e non sono al momento disponibili formulazioni o produttori

alternativi per rifornire il mercato UE. Il Comitato ha anche considerato il fatto che dal monitoraggio della sicurezza di questi medicinali non sono emerse ulteriori problematiche. Pertanto, i medicinali possono continuare a essere prodotti da Ben Venue fino a quando non venga autorizzato un produttore alternativo in modo da garantirne la fornitura. Il trasferimento a siti di produzione alternativi sarà completato a dicembre 2013 per Ceplene e a dicembre 2014 per Caelyx. Nel caso di Caelyx, dal momento che il medicinale è prodotto in condizioni sterili, il trasferimento dell'intero processo di produzione a un sito diverso è complesso e sarà effettuato con un approccio graduale. Nell'ambito di tale approccio, il trasferimento delle operazioni sterili sarà effettuato a settembre 2012.

Le raccomandazioni temporanee fornite a novembre⁴ e dicembre⁵ 2011 continuano ad applicarsi:

Per Caelyx:

- Nuovi pazienti non devono iniziare il trattamento con Caelyx. Caelyx, prodotto da Ben Venue, deve essere usato solo per completare i trattamenti che erano stati già iniziati. Questa raccomandazione rimane valida fino a quando le operazioni sterili verranno trasferite a un nuovo sito di produzione e la fornitura potrà essere garantita da questo sito. Inoltre, gli operatori sanitari devono monitorare attentamente i pazienti e segnalare immediatamente qualsiasi problematica relativa alla sicurezza (inclusi sepsi o sepsi sospetta) che potrebbe evidenziare problemi nel sistema di assicurazione della qualità nell'ambito del processo di sterilizzazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a fornire report mensili sul monitoraggio della sicurezza e a informare immediatamente l'Agenzia nel caso qualsiasi problematica venga rilevata.

Per Ceplene:

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a controllare visivamente le fiale del medicinale allo scopo di evidenziare eventuali contaminazioni particellari, prima del rilascio delle stesse.

Per gli altri 12 medicinali, autorizzati mediante procedura centralizzata, prodotti da Ben Venue, per i quali la revisione si è conclusa il 22 febbraio 2012, il CHPM ha raccomandato quanto segue²:

- La sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Vibativ e Luminity, attualmente non commercializzati nella UE e per i quali non sono disponibili fornitori o formulazioni alternativi. La sospensione rimarrà in vigore fino a quando l'azienda non avrà ottenuto l'autorizzazione di un sito produttivo alternativo conforme alle GMP.
- Il mantenimento delle autorizzazioni alle immissioni in commercio sotto condizione di Busilvex, Vidaza, Vistide, Velcada, Ecalta diluente, Soliris, Cayston, Mepact, Tosisel e Angiox, per i quali i produttori alternativi stanno rifornendo il mercato UE o per i quali sono disponibili formulazioni alternative. Tutte le aziende coinvolte sono tenute a presentare una domanda per la soppressione di Ben Venue come sito produttivo per questi medicinali.

Una decisione della Commissione Europea su questo parere sarà emanata a tempo debito.

1. Ulteriori informazioni su questi medicinali si possono trovare nei European public assessment reports (EPARs): [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).
2. Per ulteriori informazioni vedere: [European Medicines Agency gives final recommendations for 12 centrally authorised medicines manufactured at Ben Venue Laboratories](#)'.
3. L'ispezione del novembre 2011 presso il sito produttivo Ben Venue Laboratories, condotta dall'Agenzia Regolatoria del Regno Unito (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) e dall'Agenzia regolatoria francese (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, AFSSAPS) in collaborazione con la Food and Drug Administration (FDA), rappresentava un follow-up di una precedente ispezione condotta nel marzo 2011 che era stata disposta dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) quale parte di un programma di ri-ispezioni. Tale ispezione aveva già portato alla limitazione dell'importazione di alcuni medicinali nella UE dal sito Ben Venue.
4. Comunicato stampa - [European Medicines Agency gives interim recommendations to deal with shortcomings in quality assurance at Ben Venue Laboratories](#)
5. Comunicato stampa - [European Medicines Agency gives further interim recommendations on dealing with shortcomings in quality assurance at Ben Venue Laboratories](#)
[Q&A - European Medicines Agency recommends precautionary recall of remaining batch of Vistide manufactured at Ben Venue Laboratories](#).
6. Formulazioni alternative per Velcade 1 mg e Ecalta diluente sono rispettivamente Velcade 3.5 mg e Ecalta senza solvente.