

ANEXO I

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVO DE LAS MODIFICACIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y LA RETIRADA DE LOTES PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GmbH

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue informada el 3 de marzo de 2010 por las autoridades sanitarias de Alemania (Regierung von Oberbayern) del resultado de una inspección de buenas prácticas de fabricación (BPF) realizada en un centro de fabricación de principios activos los días 23 a 26 de febrero de 2010 en nombre de la Agencia Europea de Medicamentos y solicitada por el CHMP en octubre de 2009, que dio lugar a una declaración de incumplimiento de las BPF. Dicho centro figura en las autorizaciones de comercialización como uno de los lugares de fabricación de principios activos para 8 medicamentos que contienen clopidogrel autorizados por el procedimiento centralizado (Clopidogrel 1A Pharma, Clopidogrel Acino, Clopidogrel Acino Pharma, Clopidogrel Acino Pharma GmbH, Clopidogrel Hexal, Clopidogrel Ratiopharm, Clopidogrel Ratiopharm GmbH, Clopidogrel Sandoz):

Glochem Industries Ltd. (Unit II)
Survey No. 36, 37 & 46, Plot No. 77 Jawaharlal Nehru Pharmacy
Thanam Village, Visakhapatnam Dist. Andhra Pradesh
India

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg comprimidos recubiertos con película es un medicamento aprobado por el procedimiento centralizado que contiene como principio activo besilato de clopidogrel. El clopidogrel es un inhibidor no competitivo del difosfato de adenosina (ADP) en los receptores de las plaquetas. Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de episodios aterotrombóticos en:

- pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (desde pocos días hasta un máximo de 35 días después del infarto), un ictus isquémico (desde 7 días hasta un máximo de 6 meses después del ictus) o que padecen arteriopatía periférica establecida.

En el informe detallado de los resultados de la inspección se identificaron una deficiencia crítica y 8 deficiencias graves en las BPF.

La deficiencia crítica estaba relacionada con el descubrimiento de un mínimo de 70 registros de fabricación de lotes cumplimentados en el almacén de residuos sólidos a la espera de su destrucción. Todos esos registros habían sido reescritos y algunas anotaciones originales se habían modificado. Prácticas como la reescritura de los registros de lotes son contrarias a las normas básicas de las BPF y se desconoce el efecto que la manipulación de los datos originales puede tener en la calidad del producto. La cantidad y diversidad de registros descubiertos indica que no se trataba de una práctica puntual del fabricante y que, por tanto, no podía descartarse la posibilidad de que hubiera cambiado o manipulado los datos de otros documentos.

Las 8 deficiencias graves hacían referencia a la falta de aplicación de un sistema básico de garantía de calidad, al incumplimiento de los requisitos básicos de las BPF para las instalaciones y los equipos, incluido un mantenimiento preventivo insuficiente, y a algunos problemas relacionados con la manipulación de los disolventes. Además, se comprobó que los procedimientos de limpieza de las salas y los equipos eran insuficientes para garantizar la ausencia de contaminación y la contaminación cruzada.

Las autoridades sanitarias emitieron un certificado de incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación el 16 de marzo de 2010.

El CHMP fue informado de que el lugar de fabricación no cumplía los principios ni las directrices de las buenas prácticas de fabricación para principios activos que se establecen en el artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE.

El CHMP fue informado del asunto en la sesión plenaria de marzo de 2010, durante la cual se invitó al titular de la autorización de comercialización (TAC) (Acino Pharma GmbH) a presentar alegaciones verbales el 17 de marzo con objeto de facilitar más información sobre la causa principal del incumplimiento de las BPF y sobre las medidas correctoras propuestas y adoptadas para garantizar la calidad del producto, y de convencer al CHMP de la credibilidad de los datos que respaldaban las autorizaciones de comercialización y la documentación relacionada con los lotes de producto terminado liberados al mercado.

Tras considerar las explicaciones presentadas por el TAC durante las alegaciones verbales el 17 de marzo de 2010 y las posibles consecuencias que podía tener el incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación para la calidad de los medicamentos antes mencionados, el CHMP estimó necesaria la adopción de medidas provisionales para resolver los problemas detectados y garantizar la protección de la salud pública. El CHMP informó posteriormente a la Comisión Europea de sus reservas.

En vista de lo anterior, la Comisión Europea inició, el 18 de marzo de 2010, un procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 y remitió el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). La CE solicitó un dictamen al CHMP sobre la necesidad de adoptar medidas para garantizar la calidad de esos productos y, concretamente, sobre la conveniencia de mantener, modificar, suspender o retirar las autorizaciones de comercialización.

El CHMP, tras examinar el informe de BPF proporcionado por las autoridades sanitarias y los datos disponibles presentados por el TAC durante las alegaciones verbales, procedentes de las investigaciones que se están realizando sobre las deficiencias detectadas durante la inspección por incumplimiento de las BPF y su repercusión en la calidad, llegó a las siguientes conclusiones.

Calidad

Considerando que la empresa alteró los documentos originales relacionados con la fabricación y la calidad, que esta práctica estuvo organizada y apoyada por la dirección y que se observaron deficiencias en el sistema de garantía de calidad que afectaban a aspectos tan importantes como el mantenimiento de las instalaciones y los equipos, la documentación, la limpieza y la validación, los inspectores llegaron a la conclusión de que no se estaban aplicando los principios básicos de las buenas prácticas de fabricación.

En consecuencia, el Comité concluyó que no podía confiar en que el proceso de fabricación utilizado para obtener el principio activo de los 8 medicamentos que contienen clopidogrel autorizados por el procedimiento centralizado fuera el proceso evaluado y descrito en las autorizaciones de comercialización.

El Comité concluyó también que, por los motivos expuestos, tampoco podía confiar en la calidad y la pureza del producto terminado. Las medidas correctoras propuestas por el TAC no podían garantizar *a posteriori* la calidad del producto fabricado, al no existir un sistema de garantía de calidad ni cumplirse las buenas prácticas de fabricación, por lo que no podía garantizarse la calidad de los productos afectados.

Conclusión general

El Comité recomienda que se suprima el centro de producción de Glochem de la lista de centros autorizados para la fabricación del principio activo clopidogrel y que se retiren de la cadena de distribución, incluidas las farmacias, todos los lotes que contengan clopidogrel producido en el centro de Glochem en Visakhapatnam.

Los anexos I, II, y III de la autorización de comercialización no se ven afectados.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y LA RETIRADA DE LOTES PRESENTADOS POR LA EMA

El CHMP examinó el informe proporcionado por las autoridades sanitarias y los datos disponibles presentados por el TAC durante las alegaciones verbales, procedentes de las investigaciones que se están realizando sobre las deficiencias detectadas durante la inspección por incumplimiento de las BPF y su repercusión en la calidad del medicamento.

Considerando:

- que las autoridades sanitarias llegaron a la conclusión de que el centro de fabricación no cumplía las BPF de la UE, por lo que no podía garantizarse que el principio activo se hubiera fabricado siguiendo las directrices de buenas prácticas de fabricación establecidas para los materiales de partida;
- que la deficiencia crítica en las BPF estuvo relacionada con el descubrimiento de documentos originales que habían sido reescritos y alterados y que, por lo tanto, eran poco fiables, entre ellos registros de lotes de fabricación (RLF) e informes sobre la limpieza;
- que las deficiencias graves en las BPF indicaban también que no podía garantizarse la calidad de los principios activos.
- que las explicaciones aportadas por el TAC durante las alegaciones verbales, incluidas las medidas correctoras propuestas, no justificaban ni garantizaban suficientemente que el proceso de fabricación utilizado para obtener el principio activo de los 8 medicamentos que contienen clopidogrel, autorizados por el procedimiento centralizado, fuera el proceso evaluado y descrito en la autorización de comercialización.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de la autorización de comercialización para suprimir el centro de Glochem en Visakhapatnam de la lista de lugares permitidos para suministrar el principio activo clopidogrel.

Además, el CHMP recomienda que, como medida de precaución, se retiren de la cadena de distribución, hasta el nivel de las farmacias, todos los lotes que contienen clopidogrel fabricado en el centro de Glochem en Visakhapatnam.

El CHMP recomienda también la adopción de medidas provisionales y, por tanto, aconseja a la Comisión Europea la retirada de los lotes de medicamentos que contienen clopidogrel antes mencionados en todos los Estados miembros de la UE afectados, a la espera de que la Comisión adopte una Decisión.