

浙江华海药业股份有限公司 关于缬沙坦原料药的未知杂质中发现极微量基因毒性杂质的进展公告

证券代码:600521 证券简称:华海药业 公告编号:2018-071号

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

公司分别于2018年7月7日、2018年7月9日、2018年7月13日、2018年7月16日、2018年7月20日和2018年7月24日发布了《浙江华海药业股份有限公司关于缬沙坦原料药的未知杂质中发现极微量基因毒性杂质的公告》(临2018-069号)、《浙江华海药业股份有限公司关于缬沙坦原料药的未知杂质中发现极微量基因毒性杂质的进展公告》(临2018-061号、临2018-064号、临2018-065号、临2018-068号)和《浙江华海药业股份有限公司关于缬沙坦原料药的未知杂质中发现极微量基因毒性杂质的澄清公告》(临2018-069号)。

现公司就缬沙坦事件发生以来,公众关心的问题作进一步说明如下:

一、缬沙坦原料药和使用该原料药生产的制剂为什么需要召回?

2018年6月16日,公司在对缬沙坦原料药生产工艺进行优化评估的过程中,发现并检出其中一未知杂质为亚硝基二甲胺(NDMA)。该杂质是缬沙坦原料药在正常生产过程中,使用现行注册工艺产生的微量杂质,生产工艺均经过相关国家药品部门批准,符合法规标准。根据相关科学文献中关于动物的实验数据提示,该杂质含有基因毒性,但对人类致癌性证据有限。公司从防范风险的角度考虑,决定主动召回在国内上市销售的缬沙坦原料药,并与国内相关客户共同决定主动召回使用公司缬沙坦原料药生产的在国内上市销售的缬沙坦制剂产品。

二、服用含有该杂质的制剂有何风险?需要采取什么措施?

世界卫生组织(WHO)所属机构国际癌症研究机构(IARC)2017年10月27日公布的致癌物清单,将NDMA归为2A类致癌物质,2A类是指在动物实验中具有相应数据支持,但对人类致癌性证据有限的物质。

与NDMA同属2A类物质的共有81种,包括油炸食品中普遍存在的丙烯酰胺、温度高于65度的饮料、红肉等物质。此外,昼夜节律打乱的轮班工作也属于2A类致癌风险行为。

虽然在非常高剂量的动物研究中发现NDMA可增加癌症的发生率,但该杂质对人体的致癌性影响尚无充分数据支持。

正在服用缬沙坦或换药的患者一定不要擅自停药,擅自停药对于高血压患者的风险更直接且严重。是否停药或者换药一定要听从医生指导,患者可以联系医生更换其他不涉及召回的缬沙坦药品或者选择其他药物替代治疗。

三、为什么中国和美国召回公告略有差异?

在公司自主发现该杂质前,各国监管部门均未对该杂质制定可接受的控制限度标准。此事件发生后,公司主动与相关客户及监管机构进行技术沟通,由于各国药品监管机构对此事件的评价及监管要求各有不同,公告发布时间和略有差异。公司基于风险防范的考虑,于2018年7月13日中午主动发布有关召回在国内上市销售的缬沙坦原料药和使用公司缬沙坦原料药生产的在国内上市销售的制剂产品公告。北京时间2018年7月14日,发布召回本公司在美国上市的缬沙坦制剂产品公告。

四、公司是否及时与药品监管部门沟通?

7月6日,公司就出口缬沙坦原料药中检出微量N-亚硝基二甲胺(NDMA)杂质的情况向国内药品监管部门进行了报告。

五、本次召回涉及哪些制剂生产企业?如何查询需要召回的产品?

国内涉及使用公司缬沙坦原料药的共有6家制剂企业,湖南千金湘江药业股份有限公司生产的缬沙坦制剂产品尚未出厂,其他5家生产企业的上市产品中NDMA超出限值,分别是重庆康尔制药有限公司、江苏万高药业股份有限公司、山东益健药业有限公司、海南皇隆制药有限公司、哈尔滨三精药业股份有限公司。截止2018年7月23日,公司已完成国内所有原料药的召回工作。

5家制剂生产企业产品召回公告内容,包括企业负责召回的联系电话。为了方便公众及时掌握正在使用的缬沙坦药品是否属于召回范围,5家生产企业已与信息技术公司合作,在2018年7月26日

22时上线了扫码查询功能,通过淘宝、天猫、支付宝、阿里健康等手机APP扫描产品追溯码实现即时查询,具体情况可以通过查询企业网站了解。

六、缬沙坦原料药中为什么会出现杂质NDMA?

基于公司目前的调查,NDMA是按照现行注册工艺生产过程中产生的意料之外的微量工艺杂质。原因是在特定的工艺中,溶剂降解产生的微量杂质与后一步试剂产生的副反应。现行工艺经过相关国家药品监管部门批准。

NDMA(N-亚硝基二甲胺)分子式C2H6N2O,分子量74.08,黄色液体,可溶于水、乙醇、乙醚、二氯甲烷,由二甲胺与亚硝酸盐在酸性条件下反应而生成。该物质在环境中广泛存在。

七、缬沙坦原料药为什么要改变工艺?变更过程是否合规?

公司原有工艺存在工艺转化率低、“三废”产生量大、异构体杂质水平波动等问题。改变缬沙坦原料药生产工艺后,工艺转化率提高约30%、“三废”产生量降低约30%、异构体杂质也得到了有效控制。基于上述原因,公司于2012年开始,按照相关国家药品监管部门工艺变更的法规要求,将工艺变更为现行工艺。

八、企业是如何发现缬沙坦原料药中存在杂质NDMA的?

2018年6月16日,公司在对缬沙坦原料药生产工艺进行优化评估过程中,发现并检出其中一未知杂质为N-亚硝基二甲胺(NDMA)。NDMA是按照现行注册工艺生产过程中产生的意料之外的微量杂质。事件发生之前,各国药品监管机构均未对该杂质提出检测要求。

药物中未知杂质是否检出主要依赖于人类的认知水平,以及检测手段的发展水平。关于基因毒性杂质的控制指南ICH M7 2010年被ICH管理委员会正式通过,于2013年定稿,这才逐步引起医药企业的重视。公司从2004年开始研发缬沙坦,对基因毒性杂质的研究方面是一个逐渐深入的过程:从最初的暴发性实验研究,到后来的毒理学系列物质的残留研究,再到本次NDMA的发现和检测。鉴于当时的研究和认知水平,基因毒性杂质是否检出是根据毒理学警示结构指南开展的,在起始物料、中间体、主成分、反应副产物及直接使用的试剂这条主线上使用业界通行的排查、检测手段进行风险评估和检测。由于本次NDMA是溶剂降解物质与后一步的反应试剂反应产生的,且在产品中残留量极微,按照当时注册批准的分析方法无法检出,也就无法对该基因毒性杂质进行针对性的控制。因此,NDMA这个杂质是随着产品科学认识的深入、科学技术的发展以及检测手段的提升而重新发现的。

2018年7月11日,公司收到EMA所属机构欧洲药典委员会(EDQM)的技术交流函件,表示会对NDMA杂质的毒性进行进一步的评估,目前按照ICHM7的要求将缬沙坦中该杂质的可接受限度指标暂定为0.3ppm,由于EMA尚在进行进一步的评估研究,尚未确定最终的可接受限度指标,所以公司前期未做披露。2018年7月20日国家药监局发布信息,根据毒理学数据推算NDMA的每日最大摄入量约为0.1μg,相当于EMA暂定参考限度值0.3ppm(按每日服用320mg缬沙坦计算)。

根据国家药监局发布的信息,除公司缬沙坦原料药NDMA杂质超出限值外,其他国内缬沙坦原料药生产企业NDMA杂质检出值低于限值或者未检出。

经过对公司其他产品的排查,均未发现有NDMA杂质存在。公司将进一步完善基因毒性在研发、工艺变更阶段的评估体系,健全“潜在基因毒性杂质研究与风险评估”指导文件,有效指导含有警示结构基因毒性杂质的研究和控制,不断提高产品质量,避免类似事件再次发生。

公司将持续关注该事项后续发展,并严格按照相关法律法规及时履行信息披露义务。有关公司信息以公司指定披露媒体《中国证券报》、《上海证券报》、《证券时报》、《证券日报》及上海证券交易所网站刊登的公告为准。

敬请广大投资者注意投资风险。

特此公告。

浙江华海药业股份有限公司
董事会
2018年7月30日

证券代码:600756 证券简称:浪潮软件 公告编号:2018-022

浪潮软件股份有限公司 2018年中期业绩预增公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

重要内容提示:

2018年半年度,浪潮软件股份有限公司(以下简称“公司”)按照中国企业会计准则对2018年半年度经营业绩进行测算,预计实现归属于上市公司股东的净利润增加1,210.00万元左右,同比增加85%左右。

一、本期业绩预告情况

(一)业绩预告期间

2018年1月1日至2018年6月30日。

(二)业绩预告情况

经财务部门初步测算,预计2018年上半年度实现归属于上市公司股东的净利润与上年同期相比,将增加85%左右。

(三)本期业绩预告未经注册会计师审计。

二、上年同期业绩情况

(一)归属于上市公司股东的净利润:1,422.63万元。

(二)每股收益:0.044元。

三、每股股利的主要原因

公司参股公司浪潮乐金数字移动通信有限公司营业利润与去年同期相比增加,导致公司的投资收益较去年大幅增加。

四、其他说明事项

以上预告数据仅为初步核算数据,具体准确的财务数据以公司正式披露的2018年中期报告为准,敬请广大投资者注意投资风险。

特此公告。

浪潮软件股份有限公司董事会
2018年7月30日

证券代码:600756证券简称:浪潮软件公告编号:2018-023

浪潮软件股份有限公司 2018年第一次临时股东大会决议公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

重要内容提示:

●本次会议是否有否决议案:无

一、会议召开和出席情况

(一)股东大会召开的时间:2018年7月30日

(二)股东大会召开的地点:山东省济南市高新区浪潮路1036号S06楼南

浪潮软件股份有限公司
2018年7月31日

江苏恒瑞医药股份有限公司 2018年第一次临时股东大会决议公告

证券代码:600276 证券简称:恒瑞医药 公告编号:临2018-057

江苏恒瑞医药股份有限公司 2018年第一次临时股东大会决议公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

重要内容提示:

●本次会议是否有否决议案:无

一、会议召开和出席情况

(一)股东大会召开的时间:2018年7月30日

(二)股东大会召开的地点:公司会议室(连云港市经济技术开发区昆仑山路7号)

(三)

出席会议的普通股股东和恢复表决权的优先股股东及其持有股份情况:

1.出席会议的股东和代理人人数 92

2.出席会议的股东所持有效表决权股份总数(股) 1,526,506,414

3.出席会议的股东所持有效表决权股份占公司有效表决权股份总数的比例(%) 41.263

(四)

表决方式是否符合《公司法》及《公司章程》的规定,大会主持情况等。

本次会议由公司董事会召集,会议现场以现场投票和网络投票相结合的方式

进行表决,由副董事长蒋新华先生主持。会议的召集、召开和表决符合《公司法》和《公司章程》的规定。

(五)公司董事、监事和董事会秘书的出席情况

1、公司在任董事9人,出席9人;

2、公司在任监事3人,出席3人;

3、董事会秘书出席本次会议;其他部分高管列席。

二、议案审议情况

(一)非累积投票议案

1、

议案名称:关于吸收合并全资子公司的议案

审议结果:通过

表决情况:

2、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

3、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

4、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

5、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

6、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

7、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

8、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

9、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

10、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

11、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

12、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

13、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

14、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

15、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

16、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

17、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

18、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

19、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

20、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

21、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

22、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

23、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

24、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

25、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

26、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

27、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

28、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

29、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

30、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

31、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

32、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

33、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

34、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

35、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案

审议结果:通过

表决情况:

36、

议案名称:关于调整2017年度限制性股票激励计划限制性股票数量及回购价格的议案