

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛИ НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Държава-членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Търговско име	Количество на активното вещество в дозова единица	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Австрия	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Белгия	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Дания	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Финландия	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Франция	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Германия	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение

Гърция	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Ирландия	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Италия	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Люксембург	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Холандия	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Португалия	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение

Испания	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	Icodextrina 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Швеция	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение
Обединено Кралство	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Разтвор за перитонеална диализа	Интраперитонеално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА EXTRANEAL

Въведение

Extraneal е изотоничен разтвор на 7,5 % икодекстрин. Продуктът също така съдържа натриев лактат, натриев хлорид, калциев хлорид и магнезиев хлорид като активни съставки. Предлага се под формата на стерилен разтвор в 1,5, 2,0 и 2,5 литрови торбички и е предназначен за перитонеална диализа.

Extraneal се препоръчва веднъж дневно като заместител на еднократен глюкозен обмен, като част от непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (CAPD) или автоматизирана перитонеална диализа (APD) за лечение на хронична бъбречна недостатъчност, особено при пациенти, които са загубили способността за ултрафилтрация при използване на глюкозни разтвори, защото той може да удължи времето на действие на непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа при такива пациенти.

След зачестяване на докладите за случаи на асептичен перитонит (AP) през 2002 и след това през 2007 година, Вaхter поиска от референтната държава-членка (Обединеното кралство) да промени разрешението за употреба с оглед включването на тест за пептидогликан към спецификацията на лекарствения продукт. Съответно е подадено заявление за промяна за актуализация на спецификацията на готовия продукт чрез включване на тест за пептидогликан. Преди това подобна граница не е била част от спецификацията на готовия продукт.

Обединеното кралство, като референтна държава членка, ясно очертава ограниченията, свързани с предложения метод, определяйки го като неспособен да контролира нивото на пептидогликан в готовия продукт по значим начин, имайки предвид, че предложената граница за пептидогликан в готовия продукт е по-висока от нивото на токсини при случаите на асептичен перитонит през 2007 г. Към края на процедурата Нидерландия уведомява Обединеното кралство, че съществува по-чувствителна версия на SLP метода (SLP-HS), която може да открива нива на пептидогликан до концентрация от 0,5 ng/ml в готовия продукт. В допълнение

Нидерландия изисква процеса на производство на активното вещество (икодекстрин) да се подобри, с оглед ограничаване на възможните бъдещи замърсявания с пептидогликани и свързаното с това развитие на стерилен перитонит. И двата проблема се приемат като сериозен риск за общественото здраве и са основата за започване на процедура по сезиране.

Тъй като на 9 юли 2009 година не се стига до съгласие от страна на Нидерландия с проекторешението на референтната държава-членка, по процедурата е сезиран СНМР съгласно член 6, параграф 12 и процедурата по сезиране започва на 23 юли 2009 година с приемането от СНМР на списък с въпроси, на които притежателите на разрешения за употреба трябва да отговорят.

Въпроси, свързани с качеството

Изследванията показват, че наличието на повишени нива на пептидогликан в партиди Extraneal е свързано с докладите за асептичен перитонит. Във всички партиди се използва икодекстрин, доставен от един и същи производител. Пептидогликаните се получават при разпад на клетъчната стена на термофилни, грам-положителни бактерии, които често се срещат в малтодекстрин, производно на царевичното нишесте, които се използват като суровина за производството на икодекстрин.

Оценен е предложеният метод на анализ за определяне на нивото на пептидогликани в готовия продукт с използване на SLP (плазма от копринени буби) метода на Wako. Заклучава се, че

методът на анализ не е способен да открие точно, правилно и постоянно нивото на пептидогликан и съответно не подкрепя предложената граница за готовия продукт. По-строг контрол на пептидогликан в готовия продукт може да се постигне чрез контролиране на активното вещество. В исторически план причината за индуциран от пептидогликан перитонит винаги се свързва със замърсено активно вещество. В такъв случай контролирането на активното вещество би довело до ограничаване появата на перитонит и би осигурило по-добър контрол на готовия продукт. Промяната, включваща граница за пептидогликан в готовия продукт, се приема за положителна, като се има предвид възможността от неочаквано увеличение на пептидогликан в готовия продукт.

Границата, предложена от заявителя, е по-висока от нивото на пептидогликан, наблюдавано при групата с асептичен перитонит от 2007 година, представлявайки клинично доказателство, че предложената граница в спецификацията на готовия продукт е прекалено висока. Очевидно е, че е наличен по-чувствителен метод за анализ, напр. Wako SLP –HS (Високо чувствителен тест с плазма от копринени буби). Този метод може да открие по-ниски количества от пептидогликан (напр. 0,5 ng/ml) в готовия продукт. Поради това от заявителя се иска да постави приемливи граници за пептидогликан с подобрения метод.

Baxter се съгласява да постави по-тесни граници за пептидогликан в спецификацията на готовия продукт, както и по-ниска граница за пептидогликан в активното вещество, за да се осигурят на пациентите достатъчно широки граници на безопасност. В допълнение новият SLP-HS метод ще бъде въведен до края на месец декември 2009 година.

С оглед на обстоятелствата предложената граница за пептидогликани в активното вещество се смята за приемлива до края на годината. Тя отговаря на границата за количествено определяне на сегашния SLP тест. Очаква се, че нивата на пептидогликан в лекарствения продукт се контролират косвено, както и че активното вещество понастоящем изглежда е единственият източник на това замърсяване. Въпреки това, за да се изключи замърсяване с пептидогликан от източници различни от активната лекарствена съставка, нивата на пептидогликан трябва да се поддържат на възможно най-ниско ниво и в лекарствения продукт.

ПРУ също така обещава да въведе по-чувствителния SLP-HS тест до края на годината, с оглед на по-добър контрол на качеството на активното вещество и готовия продукт. Тестът трябва да позволи да бъде въведена граница за пептидогликан в лекарствения продукт, която да се приема за достатъчно ниска от химико-фармацевтична и токсикологична гледна точка.

Още повече, тъй като не е възможно подобряване в кратки срокове на производствения процес на активното вещество в един от одобрените понастоящем производствени центрове, този център ще бъде премахнат до края на годината за европейския пазар, а до края на следващата година за целия свят. Този въпрос е разрешен от химико-фармацевтична гледна точка. Въпреки това, взимайки предвид понижения риск поради облекчаващите мерки: ПРУ трябва да вземе всички възможни мерки за намаляване на проблемите с наличността. Невъзможността да се задоволи търсенето е неприемлива. ПРУ трябва да положи всички възможни усилия за увеличаване на производството за предотвратяване на недостиг.

Общото заключение е, че предложението от Baxter план е приемлив. ПРУ се съгласява да въведе възможно най-скоро по-чувствителен тест и да прекрати използването на активно вещество от производствения център, където производственият процес не може да бъде подобрен.

Към момента на излизане на становището на СНМР има незначителни неразрешени проблеми, свързани с качеството, които нямат влияние върху съотношението полза/риск на продукта. Заявителят предава писмо за поемане на задължение и се задължава да го изпълни в рамките на приетите срокове като последваща мярка след становището.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Актуалната Кратка характеристика, означения върху опаковката и листовката са последни версии, съгласувани по време на процедурата в Координационната група.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, гарантират, че от страна на притежателите на разрешение за употреба в рамките на определения период от време са изпълнени следните условия, свързани с аспекти на качеството:

- Не по-късно от края на декември 2009 г. ще бъдат предоставени промени за добавяне на новия SLP-HS метод, ограничения към активното вещество (АФС, активна фармацевтична съставка) и завършени продуктови спецификации;
- До февруари 2010 г. производственият център на Roquette Frères за активното вещество ще бъде изваден от лицензите на ЕС чрез подходяща процедура по изменение.