

## **PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO (LÉČIVÝCH) PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),  
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, ŽADATEL(É), DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O  
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyslený název Název</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Rakousko	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Rakousko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Belgie	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgie	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Dánsko	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Dánsko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Finsko	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finsko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Francie	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Francie	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Německo	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Německo	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání

Řecko	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Řecko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Irsko	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Velká Británie	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Itálie	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Itálie	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Lucembursko	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgie	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Nizozemsko	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Nizozemsko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Portugalsko	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugalsko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání

Španělsko	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Španělsko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Švédsko	Baxter AB Box 63 16494 Kista Švédsko	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání
Velká Británie	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Velká Británie	Extraneal	Icodextrinum 7.5%	Roztok pro peritoneální dialýzu	Intraperitoneální podání

**PŘÍLOHA II**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY PŘEDLOŽENÉ AGENTUROU EMEA**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU EXTRANEAL

#### Úvod

Přípravek Extraneal je 7,5% izotonický roztok icodextrinu. Přípravek obsahuje rovněž jako léčivé složky natrium laktát, chlorid sodný, chlorid vápenatý a chlorid hořečnatý. Přípravek se vyrábí ve formě sterilního roztoku v 1,5, 2,0 a 2,5litrových vacích a je určen k peritoneální dialýze.

Přípravek Extraneal se doporučuje podávat jednou denně jako náhrada jedné výměny glukózy při kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD) nebo režimu automatizované peritoneální dialýzy (APD) k léčbě chronického selhání ledvin, a to zvláště u pacientů, u nichž došlo ke ztrátě ultrafiltrace po podání roztoků glukózy, neboť u těchto pacientů může prodloužit setrvání na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD).

Po výskytu zvýšeného počtu hlášených případů aseptické peritonitidy (AP) v roce 2002 a dále v roce 2007 navrhla společnost Baxter referenčnímu členskému státu (Spojené království) pozměnit rozhodnutí o registraci tak, aby specifikace léčivého přípravku zahrnovala peptidoglykanový test. V souladu s tím byla předložena žádost o změnu tak, aby začleněním peptidoglykanového testu mohla být aktualizována specifikace konečného přípravku. Do té doby tento limit nebyl součástí specifikace konečného přípravku.

Spojené království jako referenční členský stát zřetelně zdůraznilo omezení spojená s navrhovanou metodou jako nedostatečně citlivou pro kontrolu hladin PG v konečném přípravku, a sice vzhledem k tomu, že navrhovaný limit PG v konečném přípravku byl vyšší než hladina toxinů pozorovaná u hromadného výskytu aseptických peritonitid v roce 2007. Nizozemsko ke konci řízení informovalo Spojené království o existenci citlivější verze metody SLP (SLP-HS), která by dokázala detekovat hladiny PG až na úroveň 0,5 ng/ml v konečném přípravku. Nizozemsko navíc požadovalo zlepšení výrobního postupu léčivé látky (icodextrin), aby se zamezilo možné budoucí kontaminaci peptidoglykany a souvisejícímu výskytu sterilní peritonitidy. Obě záležitosti byly posouzeny jako možné závažné riziko pro veřejné zdraví a na jejich základě se zahájilo řízení.

Jelikož nebylo dne 9. července 2009 dosaženo Nizozemskem dohody ohledně návrhu rozhodnutí referenčního členského státu, byla záležitost předložena výboru CHMP podle článku 6 odst. 12 a řízení bylo zahájeno dne 23. července 2009 přijetím seznamu otázek výboru CHMP pro držitele rozhodnutí o registraci.

#### Otázky kvality

Šetření odhalilo, že přítomnost zvýšených hladin peptidoglykanu (PG) v šaržích přípravku Extraneal souvisela s hlášeními aseptické peritonitidy. Ve všech šaržích byl použit icodextrin dodávaný stejným výrobcem. Peptidoglykany pocházejí z rozkladu buněčné stěny termofilních, gram-pozitivních bakterií, jež se běžně nacházejí v maltodextrinu, derivátu kukuřičného škrobu, který se používá jako surovina pro výrobu icodextrinu.

Byl posouzen navržený způsob analýzy ke zjištění hladiny peptidoglykanů (PG) v konečném přípravku s použitím metody Wako Silk Worm Larvae Plasma (SLP). Zjistilo se, že navržený způsob analýzy nemohl detekovat hladinu PG přesně, správně a důkladně, a tudíž nepodporuje navržený limit v konečném přípravku. Přísnějších omezení PG v konečném přípravku lze dosáhnout kontrolováním léčivé látky. Příčina peritonitidy způsobené peptidoglykany v minulosti vždy souvisela s kontaminovanou léčivou látkou. Kontroly léčivé látky tudíž mohly omezit výskyt peritonitidy a zajistit lepší kontrolu konečného přípravku. Změna zahrnující limity pro PG v konečném přípravku byla posouzena jako přínosná s ohledem na možnost neočekávaného zvýšení PG v konečném přípravku.

Limit navržený žadatelem byl vyšší než zjištěná hladina PG spojovaná s hromadným výskytem aseptické peritonitidy v roce 2007, což bylo klinickým důkazem toho, že navržený limit pro specifikaci konečného přípravku je příliš vysoký. Vyšlo najevo, že jsou dostupné citlivější analytické metody tj. analýza Wako High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma nebo (SLP-HS). Tato metoda dokáže detekovat nižší množství PG (tj. 0,5 ng/ml) v konečném přípravku. Žadatel byl tedy vyzván, aby stanovil přijatelné limity pro PG s touto zlepšenou metodou.

Společnost Baxter souhlasila se stanovením přísnějšího specifikačního limitu pro PG v konečném přípravku spolu s nižším limitem pro PG v léčivé látce, což poskytne dostatečné bezpečnostní hranice pro pacienty. Navíc bude nová SLP-HS metoda implementována do konce prosince 2009.

Vzhledem k okolnostem byl navržený limit pro peptidoglykany v léčivé látce posouzen jako přijatelný do konce roku. To odpovídá měřitelné hladině současného SLP testu. Očekává se, že hladiny peptidoglykanu v léčivém přípravku jsou rovněž nepřímě kontrolovány, neboť léčivá látka se v současné době jeví jako jediný zdroj této kontaminace. Přesto, kvůli vyloučení kontaminace peptidoglykany z jiných zdrojů než z aktivních farmaceutických substancí (API), by měly být hladiny peptidoglykanů kontrolovány na nejnižší možné úrovni rovněž v léčivém přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci se dále zavázal do konce roku implementovat citlivější analýzu SLP-HS za účelem lepší kontroly kvality léčivé látky a konečného přípravku. To by mělo vyměřit peptidoglykanový limit pro léčivý přípravek, který je považován za dostatečně nízký z chemicko-farmaceutického a toxikologického hlediska.

Jelikož nebylo možné v krátké době zlepšit výrobní proces léčivé látky v jednom ze schválených výrobních center, bude toto výrobní centrum pro evropský trh do konce roku vyřazeno a globálně pak do konce příštího roku. Z chemicko-farmaceutického hlediska byla otázka vyřešena. Vzhledem ke snížení rizika stanoveného zmírňujícími opatřeními však držitel rozhodnutí o registraci musí vynaložit veškeré úsilí na snižování výskytu problémů. Neuspokojování potřeb pacientů je nepřijatelné. Držitel rozhodnutí o registraci musí vynaložit veškeré úsilí na zkvalitnění výroby, aby zabránil nedostatku přípravku.

Celkový závěr je, že navrhovaný plán představený společností Baxter je přijatelný. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s včasným zavedením citlivějších analýz a s tím, že přestane používat léčivou látku z výrobního centra, kde se nepodařilo zlepšit výrobní proces.

V době rozhodování výboru CHMP nebyly vyřešeny podružnější otázky kvality, které nemají vliv na poměr přínosů a rizik přípravku. Žadatel odevzdal písemný závazek a přislíbil, že jej vyřeší jako následné opatření po přijetí stanoviska v dohodnutém časovém horizontu.

**PŘÍLOHA III**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



Platný souhrn údajů o přípravku, označení a příbalové informace jsou konečnými verzemi získanými v průběhu postupu koordinační skupiny.

**Příloha IV**  
**PODMÍNKY REGISTRACE**

Příslušné vnitrostátní orgány, koordinované referenčním členským státem, zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci v určeném časovém horizontu splnili tyto podmínky týkající se kvality:

- změny, jejichž cílem je doplnit novou metodu a limity SLP-HS k aktivní farmaceutické substanci (API) a do specifikací konečného přípravku budou předloženy nejpozději do konce prosince 2009,
- výrobní centrum společnosti Roquette Frères, kde se vyrábí léčivá látka, bude prostřednictvím příslušného postupu posuzování navrhované změny do února 2010 vyřazeno ze seznamu oprávněných subjektů v rámci EU.