

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Østrig	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Østrig	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Belgien	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgien	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Danmark	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Danmark	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Finland	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Frankrig	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Frankrig	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Tyskland	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Tyskland	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse

Grækenland	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Grækenland	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Irland	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Storbritannien	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Italien	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italien	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Luxembourg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgien	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Holland	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Holland	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse

Spanien	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spanien	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Sverige	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sverige	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse
Storbritannien	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Storbritannien	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialysevæske	Intraperitoneal anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF EXTRANEAL

Indledning

Extraneal er en isotonisk opløsning, der indeholder 7,5 % icodextrin. Andre aktive stoffer i lægemidlet er natriumlaktat, natriumchlorid, calciumchlorid og magnesiumchlorid. Det fås som en steril opløsning i poser på 1,5, 2,0 og 2,5 liter, og det er beregnet til peritonealdialyse.

Extraneal anbefales som en erstatning én gang om dagen af et enkelt glukoseskift som et led i en kontinuerlig ambulans peritonealdialyse (CAPD) eller automatiseret peritonealdialyse (APD) til behandling af kronisk nyresvigt, navnlig til patienter, for hvilke ultrafiltrering med glukoseopløsninger er opgivet, eftersom Extraneal kan forlænge tiden med CAPD-behandling hos sådanne patienter.

Efter forekomsten af et øget antal rapporterede tilfælde af aseptisk peritonitis (AP) i 2002 og herefter i 2007 lovede Baxter referencemedlemsstaten (Det Forenede Kongerige) at ændre markedsføringstilladelsen med henblik på at medtage en peptidoglycantest i lægemidlets produktspecifikation. Som følge heraf blev der indsendt en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen med henblik på at opdatere produktspecifikationen for det færdige lægemiddel ved at medtage peptidoglycantesten. Tidligere var denne grænse ikke en del af produktspecifikationen for det færdige lægemiddel.

Som referencemedlemsstat havde Det Forenede Kongerige naturligvis understreget begrænsningerne i forbindelse med den foreslåede metode og gjort opmærksom på, at den ikke var følsom nok til at kontrollere niveauet af PG i det færdige lægemiddel på en relevant måde, eftersom den foreslåede PG-grænse i det færdige lægemiddel var højere end det toksinniveau, der blev konstateret i 2007-gruppen af AP-tilfælde. Da proceduren nærmede sig sin afslutning, henlede Nederlandene Det Forenede Kongeriges opmærksomhed på eksistensen af en mere følsom version af SLP-metoden (SLP-HS), som ville være i stand til at spore PG-niveauer helt ned til 0,5 ng/ml i det færdige lægemiddel. Desuden bad Nederlandene om, at fremstillingsprocessen for det aktive stof (icodextrin) blev forbedret med det formål at begrænse en eventuel fremtidig kontaminering med peptidoglycaner og den hermed forbundne forekomst af steril peritonitis. Begge spørgsmål blev anset for at udgøre potentielle alvorlige risici for den offentlige sundhed og var årsag til indbringelsen.

Eftersom Nederlandene ikke nåede til enighed den 9. juli 2009 om referencemedlemsstatens forslag til afgørelse, blev sagen indbragt for CHMP i henhold til artikel 6, stk. 12, og indbringelsesproceduren blev indledt den 23. juli 2009 med vedtagelsen af en liste over spørgsmål fra CHMP, som indehaverne af markedsføringstilladelsen skulle besvare.

Kvalitetsspørgsmål

Undersøgelser viste, at tilstedeværelsen af høje niveauer af peptidoglycan (PG) i Extraneal-batcher var blevet sat i forbindelse med rapporteringen af aseptisk peritonitis. I alle batcher var der brugt icodextrinmateriale, som var leveret af den samme fremstiller. Peptidoglycaner stammer fra nedbrydningen af cellevæggen i termofile, grampositive bakterier, der almindeligvis findes i maltodextrin, som er et majsstivelsesderivat, der anvendes som råmateriale ved fremstillingen af icodextrin.

Den foreslåede analysemetode til at bestemme niveauet af peptidoglycaner (PG) i det færdige lægemiddel ved hjælp af Wakos silkeormlarveplasma (SLP) blev vurderet. Konklusionen var, at analysemetoden ikke var i stand til at vise PG-niveauet på en nøjagtig, korrekt og konsekvent måde og derfor ikke underbygger den foreslåede grænse i det færdige lægemiddel. Der kan opnås en mere præcis konstatering af PG i det færdige lægemiddel ved at kontrollere det aktive stof. Historisk set er årsagen til PG-fremkaldt peritonitis altid blevet sat i forbindelse med et kontamineret aktivt stof. Derfor var det sandsynligt, at kontroller af det aktive stof ville begrænse forekomsten af peritonitis og

sikre en bedre kontrol af det færdige lægemiddel. Den ændring, der tog sigte på at medtage en grænse for PG i det færdige lægemiddel, blev anset for hensigtsmæssig, eftersom der er risiko for en uventet stigning i PG i det færdige lægemiddel.

Den grænse, som ansøgeren foreslog, var højere end det konstaterede PG-niveau, som blev sat i forbindelse med 2007-gruppen af AP-tilfælde, og derfor var der klinisk evidens for, at den foreslåede grænse for produktspecifikationen for det færdige lægemiddel var for høj. Det er blevet kendt, at en mere følsom analysemetode er tilgængelig, nemlig Wakos højfølsomme silkeormlarveplasmaanalyse eller SLP-HS. Med denne metode er man i stand til at spore lavere mængder PG (dvs. 0,5 ng/ml) i det færdige lægemiddel. Ansøgeren blev derfor bedt om at fastlægge acceptable grænser for PG med den forbedrede metode.

Baxter sagde ja til at sætte en fastere specifikationsgrænse for PG i det færdige lægemiddel samt en lavere grænse for PG i det aktive stof for at give patienterne en passende sikkerhedsmargin. Desuden vil den nye SLP-HS-metode blive taget i brug inden udgangen af december 2009.

Omstændighederne taget i betragtning blev den foreslåede grænse for peptidoglycaner i det aktive stof anset for at være acceptabel indtil årets udgang. Den svarer til kvantificeringsgrænsen i den nuværende SLP-test. Det forventes, at peptidoglycanniveauerne i lægemidlet kontrolleres indirekte, og det lader i øjeblikket til, at det aktive stof er den eneste kilde til denne kontaminering. For at udelukke kontaminering med PG fra andre kilder end det aktive stof bør peptidoglycanniveauerne dog ligeledes kontrolleres på det lavest mulige niveau i lægemidlet.

Desuden forpligtede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til at tage den mere følsomme SLP-HS-analysemetode i brug inden årets udgang for bedre at kunne kontrollere kvaliteten af det aktive stof og det færdige lægemiddel. Det burde give en peptidoglycangrænse for lægemidlet, som kan anses for at være tilstrækkeligt lav set ud fra et kemisk-farmaceutisk og toksikologisk synspunkt.

Eftersom det i løbet af kort tid ikke var muligt at forbedre fremstillingsprocessen for det aktive stof på et af de nuværende godkendte produktionssteder, vil dette produktionssted ikke længere fremstille til det europæiske marked fra årets udgang og til det globale marked fra udgangen af 2010. Spørgsmålet blev løst ud fra et kemisk-farmaceutisk synspunkt. I betragtning af den mindskede risiko som følge af afhjælpningsforanstaltningerne skal indehaveren af markedsføringstilladelsen dog gøre den størst mulige indsats for at minimere tilgængelighedsproblemerne. Det er uacceptabelt, hvis patientefterspørgslen ikke bliver dækket. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gøre den størst mulige indsats for at hindre en mangel på lægemidlet.

Den samlede konklusion er, at den foreslåede plan, som Baxter har fremlagt, er acceptabel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sagde ja til at tage den mere følsomme analysemetode i brug inden for kort tid og til at ophøre med brugen af det aktive stof fra det produktionssted, hvor fremstillingsprocessen ikke kunne forbedres.

På det tidspunkt, hvor CHMP afgav sin udtalelse, var der mindre uløste kvalitetsspørgsmål, som ikke har nogen indflydelse på lægemidlets risk/benefit-forhold. Ansøgeren fremsendte et tilsagnsbrev og forpligtede sig til at løse spørgsmålet som en opfølgingsforanstaltning efter udtalelsen inden for en aftalt tidsramme.

BILAG III
PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Det gældende produktresumé, den gældende etikettering og indlægsseddel er endelige versioner, der er fremkommet under Koordinationsgruppens procedure.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De kompetente nationale myndigheder, som koordineres af referencemedlemsstaten, skal sikre, at indehaverne af markedsføringstilladelse opfylder følgende betingelser vedrørende kvalitetsaspekter inden for den fastlagte tidsfrist:

- Ændringer vedrørende tilføjelsen af den nye SLP-HS-metode og grænseværdierne i specifikationerne for det aktive stof (API) og den endelige produktbeskrivelse indsendes senest ved udgangen af december 2009;
- Produktionsstedet, Roquette Frères, for det aktive stof fratages licens via passende ændringsprocedure senest i februar 2010.