

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN, ART  
DER ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR  
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSSTAATEN**

<b>Mitgliedsstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Österreich	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Belgien	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Dänemark	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Finnland	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Frankreich	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Deutschland	Baxter Deutschland GmbH Edisonstraße 4 85716 Unterschleißheim Germany	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Griechenland	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung

Irland	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Italien	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Luxembourg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Niederlande	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Spanien	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung
Schweden	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	Icodextrin 7,5%	Peritonealdialyselösung	Zur intraperitonealen Anwendung

Vereinigtes  
Königreich

Baxter Healthcare Ltd  
Caxton Way,  
Thetford IP24 3SE  
United Kingdom

Extraneal

Icodextrin 7,5%

Peritonealdialyselösung

Zur intraperitonealen  
Anwendung

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA**

## **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

### **KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON EXTRANEAL**

#### **Einleitung**

Extraneal ist eine isotonische Lösung aus 7,5 % Icodextrin. Darüber hinaus enthält das Produkt als Wirkstoffe Natriumlactat, Natriumchlorid, Calciumchlorid und Magnesiumchlorid. Es liegt als sterile Lösung in Beuteln zu 1,5, 2,0 und 2,5 Litern vor und ist für die Peritonealdialyse vorgesehen.

Extraneal wird empfohlen als einmal tägliche Substitution für einen einfachen Glucoseaustausch im Rahmen einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) oder einer automatischen Peritonealdialyse (APD) zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere bei Patienten, bei denen eine Ultrafiltration mittels Glucoselösungen nicht mehr möglich ist, da hierdurch die Zeit unter CAPD-Therapie bei solchen Patienten verlängert werden kann.

Nachdem in den Jahren 2002 und 2007 vermehrt Fällen von aseptischer Peritonitis (AP) berichtet wurden, verpflichtete sich Baxter gegenüber dem Referenzmitgliedstaat (Vereinigtes Königreich), die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern und einen Peptidoglycan-Test in die Spezifikation des Wirkstoffzeugnisses aufzunehmen. Entsprechend wurde ein Änderungsantrag eingereicht, um den Peptidoglycantest in die Spezifikation des Fertigerzeugnisses aufzunehmen. Zuvor war ein solcher Grenzwert nicht Bestandteil der Spezifikation des Fertigerzeugnisses gewesen.

Das Vereinigte Königreich als Referenzmitgliedstaat hatte die Einschränkungen des vorgeschlagenen Verfahrens deutlich betont und erklärt, das Verfahren sei nicht ausreichend empfindlich, um die Peptidoglycan-Konzentration im Fertigerzeugnis sinnvoll zu messen. Hierbei fiel ins Gewicht, dass der vorgeschlagene Peptidoglycan-Grenzwert im Fertigerzeugnis den 2007 in einem AP-Kollektiv ermittelten Toxinwert überstieg. Die Niederlande wiesen das Vereinigte Königreich gegen Ende des Verfahrens auf eine verfügbare empfindlichere Version des SLP-Verfahrens (SLP-HS) hin, mit deren Hilfe die Peptidoglycan-Konzentration im Fertigerzeugnis bis auf 0,5 ng/ml genau nachgewiesen werden könne. Darüber hinaus baten die Niederlande, das Herstellungsverfahren für den Wirkstoff (Icodextrin) zu verbessern, um eine mögliche künftige Kontamination mit Peptidoglycanen und das damit zusammenhängende Auftreten einer aseptischen Peritonitis einzuschränken. Beide Aspekte wurden als mögliche schwerwiegende Risiken für die öffentliche Gesundheit eingestuft und stellten die Begründung für das Befassungsverfahren dar.

Da die Niederlande dem Entwurf der Entscheidung des Referenzmitgliedstaats bis zum 9. Juli 2009 nicht zugestimmt hatten, wurde das Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 an den CHMP verwiesen. Das Befassungsverfahren wurde am 23. Juli 2009 mit Annahme einer CHMP-Liste von Fragen an die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eingeleitet.

#### **Qualitätsaspekte**

Die Untersuchung ergab, dass erhöhte Werte von Peptidoglycan in Extraneal-Chargen mit den Berichten über aseptische Peritonitis in Zusammenhang standen. Bei allen Chargen wurden Icodextrin-Lieferungen desselben Herstellers verwendet. Peptidoglycane entstehen beim Abbau der Zellwand thermophiler, grampositiver Bakterien. Diese finden sich verbreitet in Maltodextrin, einem Maisstärkederivat, das bei der Herstellung von Icodextrin als Rohstoff verwendet wird.

Das vorgeschlagene Analyseverfahren zur Ermittlung der Konzentration von Peptidoglycanen im Fertigerzeugnis mit Hilfe der Wako-Seidenwurmlarven-Plasma-Methode (SLP-Methode) wurde beurteilt. Es wurde der Schluss gezogen, dass das Analyseverfahren nicht geeignet ist, die Peptidoglycan-Konzentration präzise, exakt und konsistent zu messen und daher den vorgeschlagenen Grenzwert im Fertigerzeugnis nicht stützt. Eine strengere Kontrolle von Peptidoglycan im Fertigerzeugnis lässt sich durch eine Kontrolle im Wirkstoff erzielen. Da die Peptidoglycan-induzierte

Peritonitis in der Vergangenheit stets im ursächlichen Zusammenhang mit kontaminiertem Wirkstoff stand, war es wahrscheinlich, dass eine Kontrolle des Wirkstoffs das Auftreten von Peritonitis einschränken und eine bessere Kontrolle des Fertigerzeugnisses gewährleisten würde. Die Änderung zur Aufnahme eines Peptidoglycan-Grenzwerts im Fertigerzeugnis wurde hinsichtlich der Möglichkeit eines unerwarteten Anstiegs der Peptidoglycan-Konzentration im Enderzeugnis als nutzbringend beurteilt.

Der vom Antragsteller vorgeschlagene Grenzwert war höher als die im Zusammenhang mit dem AP-Kollektiv 2007 beobachtete Peptidoglycan-Konzentration. Somit lag ein klinischer Beleg dafür vor, dass der für die Spezifikation des Fertigerzeugnisses vorgeschlagene Grenzwert zu hoch ist. Es hat sich herausgestellt, dass ein empfindlicheres Analyseverfahren zur Verfügung steht, nämlich der Wako-High-Sensitivity-Seidenwurmlarven-Plasmatest (SLP-HS). Dieses Verfahren ist in der Lage, niedrigere Peptidoglycan-Konzentrationen (d. h. 0,5 ng/ml) im Enderzeugnis nachzuweisen. Der Antragsteller wurde daher ersucht, mit Hilfe der verbesserten Methode zulässige Peptidoglycan-Grenzwerte festzulegen.

Baxter erklärte sich bereit, für Peptidoglycan im Fertigerzeugnis einen strengeren Spezifikationsgrenzwert sowie einen niedrigeren Grenzwert für Peptidoglycan im Wirkstoff festzulegen, um für die Patienten angemessene Sicherheitsmargen zu gewährleisten. Ferner wird ab Ende Dezember 2009 das neue SLP-HS-Verfahren eingeführt.

In Anbetracht der Umstände wurde der vorgeschlagene Grenzwert für Peptidoglycane im Wirkstoff bis Ende des Jahres als zulässig erachtet. Er entspricht der Quantifizierungsgrenze des derzeitigen SLP-Tests. Es wird erwartet, dass die Peptidoglycankonzentrationen im Wirkstoffergebnis ebenso indirekt kontrolliert werden, da der Wirkstoff aktuell die einzige Quelle dieser Kontamination zu sein scheint. Um eine Kontaminierung mit PG aus anderen Quellen als der API auszuschließen, sollten die Peptidoglycankonzentrationen dennoch auch im Wirkstoffergebnis auf niedrigstmöglicher Ebene überwacht werden.

Des Weiteren verpflichtete sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, bis Ende des Jahres den empfindlicheren SLP-HS-Test einzuführen, um die Qualität des Wirkstoffs und des Enderzeugnisses besser kontrollieren zu können. Dieser sollte einen Peptidoglycan-Grenzwert für das Wirkstoffergebnis gewährleisten, der aus chemisch-pharmazeutischer und aus toxikologischer Sicht als ausreichend niedrig betrachtet werden kann.

Da es ferner in einer der aktuell genehmigten Produktionsanlagen nicht möglich ist, das Herstellungsverfahren für den Wirkstoff kurzfristig zu verbessern, wird dieser Standort für die Belieferung des europäischen Markts bis Ende dieses Jahres und für den weltweiten Vertrieb bis Ende kommenden Jahres geschlossen. Aus chemisch-pharmazeutischer Sicht ist das Problem somit gelöst. Das Risiko einer Kontaminierung wurde durch Maßnahmen zur Milderung von Umweltbeeinträchtigungen vermindert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat nun alle erdenklichen Anstrengungen zu unternehmen, um die Verfügbarkeit sicherzustellen. Eine Nichtabdeckung des Patientenbedarfs ist inakzeptabel. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat alle Anstrengungen zu unternehmen, um die Produktionskapazitäten zur Verhütung von Engpässen auszubauen.

Insgesamt gelangt der Ausschuss zu dem Schluss, dass der von Baxter vorgeschlagene Plan akzeptabel ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat zugestimmt, das empfindlichere Testverfahren zügig einzuführen und aus der Produktionsstätte, in der keine Verbesserung des Herstellungsverfahrens erzielt werden kann, keinen Wirkstoff mehr zu verwenden.

Zum Zeitpunkt des CHMP-Gutachtens waren noch einige geringfügige Qualitätsprobleme ungelöst, die sich allerdings nicht auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Erzeugnisses auswirken. In einem Zusicherungsschreiben verpflichtete sich der Antragsteller, diese als Follow-up-Maßnahme nach dem Gutachten innerhalb einer vereinbarten Frist zu beheben.

**ANHANG III**

**ZUSAMMENFASSENDE MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, KENNZEICHNUNG UND  
PACKUNGSBEILAGE**



Die gültigen zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels, Kennzeichnung und Packungsbeilage sind die Endversionen, die während des Coordination Group Verfahrens verabschiedet wurden.

**ANHANG IV**

**BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Die durch den Referenzmitgliedstaat koordinierten nationalen zuständigen Behörden stellen sicher, dass die folgenden Bedingungen in Bezug auf Qualitätsaspekte von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb der festgelegten Frist erfüllt werden:

- Die Änderungen zur Aufnahme der neuen SLP-HS-Methode und der neuen Grenzwerte in die Spezifikation des Wirkstoffes und die Spezifikation des Fertigerzeugnisses sind spätestens Ende Dezember 2009 vorzulegen.
- Den Produktionsanlagen von Roquette Frères für den Wirkstoff wird bis Februar 2010 durch ein geeignetes Änderungsverfahren die EU-Genehmigung entzogen.