

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΧΟΡΗΓΗΣΗ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας	Επινοηθείσα Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Βιέννη Αυστρία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Βέλγιο	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Βέλγιο	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Δανία	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Δανία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Φινλανδία	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Ελσίνκι Φινλανδία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Γαλλία	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Γαλλία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Γερμανία	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Γερμανία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ελλάδα	Diophar A.E. Κηφισίας 368 15233 Χαλάνδρι, Αθήνα Ελλάδα	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Ιρλανδία	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Ηνωμένο Βασίλειο	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ιταλία	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Ρώμη Ιταλία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Λουξεμβούργο	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Βέλγιο	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ολλανδία	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Ουτρέχτη Ολλανδία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Πορτογαλία	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Πορτογαλία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ισπανία	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Ισπανία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Σουηδία	Baxter AB Box 63 16494 Kista Σουηδία	Extraneal	Ικοδεξτρίνη 7,5%	Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης)	Ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Ηνωμένο Βασίλειο Baxter Healthcare Ltd
Caxton Way,
Thetford IP24 3SE
Ηνωμένο Βασίλειο

Extraneal

Ικοδεξτρίνη 7,5%

Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης
(κάθαρσης)

Ενδοπεριτοναϊκή χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ EXTRANEAL

Εισαγωγή

Το Extraneal είναι ισοτονικό διάλυμα που περιέχει ικοδεξτρίνη 7,5%. Περιέχει επίσης ως δραστικές ουσίες γαλακτικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο ασβέστιο και χλωριούχο μαγνήσιο. Διατίθεται ως στείρο διάλυμα σε σακουλάκια των 1,5, των 2,0 και 2,5 λίτρων και προορίζεται για περιτοναϊκή κάθαρση.

Το Extraneal συνιστάται ως υποκατάστατο γλυκόζης στο πλαίσιο της συνεχούς φορητής περιτοναϊκής κάθαρσης (ΣΦΠΚ) ή της αυτοματοποιημένης περιτοναϊκής κάθαρσης (ΑΠΚ) για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, χορηγούμενο μία φορά την ημέρα, ειδικότερα σε ασθενείς που έχουν χάσει την ικανότητα υπερδιήθησης διαλυμάτων γλυκόζης, επειδή μπορεί να παρατείνει τον χρόνο της θεραπείας ΣΦΠΚ στους εν λόγω ασθενείς.

Μετά από την εμφάνιση αυξημένου αριθμού περιστατικών άσηπτης περιτονίτιδας το 2002 και στη συνέχεια το 2007, η Baxter δεσμεύθηκε έναντι του κράτους μέλους αναφοράς (Ηνωμένο Βασίλειο) να τροποποιήσει την άδεια κυκλοφορίας ώστε στις προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος να συμπεριληφθεί η δοκιμή πεπτιδογλυκανών. Κατά συνέπεια, υποβλήθηκε αίτηση τροποποίησης για την επικαιροποίηση των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος με τη συμπερίληψη της δοκιμής πεπτιδογλυκανών. Μέχρι τώρα, το συγκεκριμένο όριο δεν αποτελούσε μέρος των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος.

Το Ηνωμένο Βασίλειο, ως κράτος μέλος αναφοράς, υπογράμμισε με σαφήνεια τους περιορισμούς της προτεινόμενης μεθόδου, χαρακτηρίζοντάς την μη ευαίσθητη στον έλεγχο των επιπέδων πεπτιδογλυκανών στο τελικό προϊόν, λαμβάνοντας υπόψη ότι το προτεινόμενο όριο πεπτιδογλυκανών στο τελικό προϊόν ήταν υψηλότερο από το επίπεδο τοξινών που παρατηρήθηκε το 2007 στην ομάδα που προσεβλήθη από άσηπτη περιτονίτιδα. Προς το τέλος της διαδικασίας, οι Κάτω Χώρες επέστησαν την προσοχή του Ηνωμένου Βασιλείου στην ύπαρξη πιο ευαίσθητης έκδοσης της μεθόδου SLP (SLP-HS) η οποία θα μπορούσε να ανιχνεύσει χαμηλά επίπεδα πεπτιδογλυκανών έως 0,5 ng/ml στο τελικό προϊόν. Επιπλέον, οι Κάτω Χώρες ζήτησαν να βελτιωθεί η διαδικασία παρασκευής της δραστικής ουσίας (ικοδεξτρίνη), ώστε να περιοριστούν οι πιθανές μελλοντικές επιμολύνσεις με πεπτιδογλυκάνες και η σχετική εμφάνιση άσηπτης περιτονίτιδας. Αμφότερα τα ζητήματα θεωρήθηκαν σοβαροί δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία και αποτέλεσαν τη βάση για την έναρξη της παραπομπής.

Καθώς στις 9 Ιουλίου 2009 δεν επετεύχθη καμία συμφωνία μεταξύ των Κάτω Χωρών και του κράτους μέλους αναφοράς ως προς το σχέδιο απόφασης, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP, σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 12, και η διαδικασία παραπομπής ξεκίνησε στις 23 Ιουλίου 2009 με την έκδοση καταλόγου ερωτήσεων από την CHMP, οι οποίες έπρεπε να απαντηθούν από τους Κατόχους Αδειών Κυκλοφορίας (ΚΑΚ).

Ζητήματα ποιότητας

Οι έρευνες κατέδειξαν ότι η παρουσία αυξημένων επιπέδων πεπτιδογλυκανών σε παρτίδες Extraneal σχετίζεται με τις αναφορές άσηπτης περιτονίτιδας. Σε όλες τις παρτίδες χρησιμοποιήθηκε ικοδεξτρίνη που παρασχέθηκε από τον ίδιο απρασκευαστή. Οι πεπτιδογλυκάνες προέρχονται από τη διάσπαση του κυτταρικού τοιχώματος θερμοφίλων, θετικών κατά Gram βακτηρίων που βρίσκονται συχνά στη μαλτοδεξτρίνη, ένα παράγωγο άμυλου αραβοσίτου το οποίο χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη για την παραγωγή ικοδεξτρίνης.

Η προτεινόμενη μέθοδος ανάλυσης για τον προσδιορισμό του επιπέδου πεπτιδογλυκανών στο τελικό προϊόν αξιολογήθηκε με τη χρήση της μεθόδου Wako Silk Worm Larvae Plasma (SLP). Διαπιστώθηκε ότι η μέθοδος ανάλυσης δεν ήταν ικανή να ανιχνεύσει τα επίπεδα πεπτιδογλυκανών με ακρίβεια, ορθότητα και συνέπεια και, για τον λόγο αυτό, δεν υποστήριζε το προτεινόμενο όριο στο

τελικό προϊόν. Αυστηρότερος έλεγχος των πεπτιδογλυκανών στο τελικό προϊόν μπορεί να επιτευχθεί με τον έλεγχο της δραστικής ουσίας. Ιστορικά, η αιτία της περιτονίτιδας που προκαλείται από πεπτιδογλυκάνες συνδεόταν πάντοτε με επιμολυσμένη δραστική ουσία. Συνεπώς, οι έλεγχοι για τη δραστική ουσία θα μπορούσαν να περιορίσουν τη συχνότητα εμφάνισης περιτονίτιδας και να διασφαλίσουν τον καλύτερο έλεγχο του τελικού προϊόντος. Η τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας για να συμπεριληφθεί το όριο πεπτιδογλυκανών στο τελικό προϊόν κρίθηκε χρήσιμη για την εξέταση της πιθανότητας μη αναμενόμενης αύξησης των πεπτιδογλυκανών στο τελικό προϊόν.

Το όριο που πρότεινε ο αιτών ήταν υψηλότερο από το επίπεδο πεπτιδογλυκανών που παρατηρήθηκε ότι σχετίζεται με την ομάδα που προσεβλήθη από άσηπτη περιτονίτιδα το 2007. Ως εκ τούτου, υπήρχαν κλινικές αποδείξεις ότι το προτεινόμενο όριο για τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος ήταν πολύ υψηλό. Είναι προφανές ότι υπάρχει πιο ευαίσθητη αναλυτική μέθοδος, ήτοι η δοκιμή Wako High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma (ή SLP-HS). Η εν λόγω μέθοδος μπορεί να ανιχνεύσει μικρότερες ποσότητες πεπτιδογλυκανών (ήτοι 0,5 ng/ml) στο τελικό προϊόν. Συνεπώς, ζητήθηκε από τον αιτούντα να θέσει αποδεκτά όρια πεπτιδογλυκανών με τη βελτιωμένη μέθοδο

Η Baxter συμφώνησε να ορίσει αυστηρότερα όρια προδιαγραφών για τις πεπτιδογλυκάνες στο τελικό προϊόν σε συνδυασμό με χαμηλότερο όριο πεπτιδογλυκανών στη δραστική ουσία, γεγονός που παρέχει στους ασθενείς επαρκή περιθώρια ασφάλειας. Επιπλέον, η νέα μέθοδος SLP-HS θα έχει εφαρμοστεί έως τα τέλη Δεκεμβρίου 2009.

Λαμβανομένων υπόψη των περιστάσεων, το προτεινόμενο όριο πεπτιδογλυκανών στη δραστική ουσία κρίθηκε αποδεκτό έως το τέλος του έτους και αντιστοιχεί στο όριο ποσοτικού προσδιορισμού της υφιστάμενης δοκιμής SLP. Τα επίπεδα πεπτιδογλυκανών στο φαρμακευτικό προϊόν αναμένεται να ελέγχονται έμμεσα, καθώς η δραστική ουσία φαίνεται επί του παρόντος ότι αποτελεί τη μοναδική πηγή της εν λόγω επιμόλυνσης. Παρ' όλα αυτά, προκειμένου να αποκλειστεί η επιμόλυνση από πεπτιδογλυκάνες άλλων πηγών πέραν της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας (API), πρέπει να ελέγχεται η περιεκτικότητα πεπτιδογλυκανών του φαρμακευτικού προϊόντος σε όσο το δυνατόν χαμηλότερα επίπεδα.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ δεσμεύθηκε να εφαρμόσει την πιο ευαίσθητη δοκιμή SLP-HS έως το τέλος του έτους, προκειμένου να ελεγχθεί καλύτερα η ποιότητα της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος. Πρέπει να καθορισθεί ένα όριο πεπτιδογλυκανών για το φαρμακευτικό προϊόν που να θεωρείται ικανοποιητικά χαμηλό από χημικοφαρμακευτική και τοξικολογική άποψη.

Επιπλέον, καθώς δεν κατέστη εφικτή βραχυχρόνια η βελτίωση της παραγωγικής διαδικασίας για τη δραστική ουσία σε ένα από τα επί του παρόντος εγκεκριμένα σημεία παραγωγής, η συνεργασία με τις εν λόγω εγκαταστάσεις θα διακοπεί μέχρι το τέλος του έτους για την ευρωπαϊκή αγορά και μέχρι το τέλος του επόμενου έτους για την παγκόσμια αγορά. Το ζήτημα διευθετήθηκε από χημικοφαρμακευτική άποψη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον μειωμένο κίνδυνο που διαμορφώνεται με βάση τα μέτρα μετριασμού, ο ΚΑΚ πρέπει να καταβάλει κάθε δυνατή προσπάθεια για την ελαχιστοποίηση των προβλημάτων διαθεσιμότητας. Η αδυναμία ικανοποίησης της ζήτησης των ασθενών είναι απαράδεκτη. Ο ΚΑΚ πρέπει να καταβάλει κάθε προσπάθεια για την αναβάθμιση της παραγωγής με στόχο την αποτροπή ελλείψεων.

Το γενικό πόρισμα είναι ότι το προτεινόμενο σχέδιο που παρουσιάστηκε από την Baxter είναι αποδεκτό. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να εφαρμόσει έγκαιρα την πιο ευαίσθητη δοκιμή και να διακόψει τη χρήση της δραστικής ουσίας από τις εγκαταστάσεις παραγωγής στις οποίες η διαδικασία παραγωγής δεν μπορεί να βελτιωθεί.

Κατά την έκδοση της γνώμης της CHMP, τα ανεπίλυτα ζητήματα ποιότητας ήταν ελάχιστα και δεν είχαν καμία επίδραση στη σχέση οφέλους/κινδύνου του προϊόντος. Ο αιτών υπέβαλε επιστολή δέσμευσης για την επίλυση των εν λόγω ζητημάτων, ως μέτρο παρακολούθησης, μετά από την έκδοση γνώμης και εντός συμφωνηθέντος χρονικού πλαισίου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Η έγκυρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, επισήμανση και το έγκυρο φύλλο οδηγιών χρήσης είναι οι τελικές εκδόσεις που επετεύχθησαν κατά τη διάρκεια της ομαδικής διαδικασίας Συντονισμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, οι εθνικές αρμόδιες αρχές οφείλουν να διασφαλίσουν ότι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πληρούν, εντός του καθοριζόμενου χρονοδιαγράμματος, τις ακόλουθες προϋποθέσεις σχετικά με τις πτυχές ποιότητας:

- οι τροποποιήσεις που στόχο έχουν την προσθήκη της νέας μεθόδου SLP-HS και των ορίων στη δραστική ουσία (API) και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος θα υποβληθούν το αργότερο έως τα τέλη Δεκεμβρίου 2009.
- από την εγκατάσταση παραγωγής Roquette Frères της δραστικής ουσίας θα αποσυρθούν οι άδειες ΕΕ μέσω κατάλληλης διαδικασίας τροποποίησης έως τον Φεβρουάριο του 2010.