

LISA 1

**RAVIMI NIMETUSTE NIMEKIRI, RAVIMVORM, RAVIMPREPARAADI TUGEVUS,
MANUSTAMISVIIS, MÜÜGILOA HOIDJAD LIIKMESRIIKIDES**

ELi/EMPi liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Austria	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Belgia	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgia	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Taani	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Taani	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Eesti	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Soome	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Soome	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Soome	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Prantsusmaa	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Prantsusmaa	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne

Saksamaa	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Saksamaa	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Kreeka	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Kreeka	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Iirimaa	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Ühendkuningriik	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Itaalia	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Itaalia	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Luxemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Holland	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Holland	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne

Hispaania	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Hispaania	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Rootsi	Baxter AB Box 63 16494 Kista Rootsi	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne
Ühendkuningriik	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Ühendkuningriik	Extraneal	Ikodekstriin 7,5%	Peritoneaaldialüüsilahus	Intraperitoneaalne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

EXTRANEALI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Sissejuhatus

Extraneal on 7,5% isotooniline ikodekstriinilahus. Samuti sisaldab kõnealune toode toimeainetena naatriumlaktaati, naatriumkloriidi, kaltsiumkloriidi ja magneesiumkloriidi. Extraneali turustatakse steriilse lahusega 1,5-, 2,0- ja 2,5-liitrites kottides ja see on mõeldud peritoneaaldialüüsiks.

Extraneali soovitatakse kasutada üks kord päevas kroonilise neerupuudulikkuse ravis pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi (CAPD) või automatiseeritud peritoneaaldialüüsi (APD) osana glükoosilahuse ühe dialüüsikorra asemel, eriti patsientidel, kellele ultrafiltratsioon glükoosilahusega ei avalda piisavat toimet, kuna see võib pikendada nende patsientide CAPD-ravi aega.

Pärast aseptilise peritoniidi registreeritud juhtude esinemissageduse suurenemist 2002. ja uuesti 2007. aastal pöördus Baxter viiteliikmesriigi (Ühendkuningriik) poole sooviga muuta müügiluba, et lisada toote spetsifikatsiooni peptiidoglükaani test. Vastavalt sellele esitati muudatuse taotlus, et uuendada valmistoota spetsifikatsiooni, lisades sellesse peptiidoglükaani testi. Varem seda piirmäära valmistoota spetsifikatsioonis ei olnud.

Ühendkuningriik oli viiteliikmesriigina selgelt tähelepanu juhtinud väljapakutud meetodiga seotud piirangutele – kõnealune meetod ei ole piisavalt tundlik, et kontrollida asjakohasel viisil peptiidoglükaani sisaldust valmistootes, arvestades, et peptiidoglükaani väljapakutud piirmäär oli valmistootes 2007. aastal registreeritud aseptilise peritoniidi juhtude korral kõrgem kui toksiinisaldus. Menetluse lõpupoole juhtisid Madalmaad Ühendkuningriigi tähelepanu SLP-meetodi tundlikuma versiooni (SLP-HS) olemasolule, mille abil oleks võimalik peptiidoglükaani sisaldust valmistootes määrata alates 0,5 ng/ml-st. Samuti taotlesid Madalmaad toimeaine (ikodekstriini) tootmise protsessi tõhustamist, et vähendada võimalikku saastust peptiidoglükaanidega ja nendest tingitud steriilse peritoniidi esinemist tulevikus. Mõlemat probleemi loeti võimalikuks tõsiseks ohuks rahvatervisele ja need olid ka menetluse alustamise põhjuseks.

Et Madalmaad ei nõustunud viiteliikmesriigi otsuse eelnõuga, edastati artikli 6 lõike 12 alusel 9. juulil 2009 esildis menetlemiseks inimravimite komiteele ning esildismenetlus algas 23. juulil 2009, kui inimravimite komitee esitas müügiloa hoidjale vastamiseks küsimuste loetelu.

Kvaliteediküsimused

Uurimise käigus selgus, et peptiidoglükaani suur sisaldus Extraneali partiides on seotud aseptilise peritoniidi registreeritud juhtudega. Kõikides partiides kasutati samalt tootjalt saadud ikodekstriini. Peptiidoglükaanid tekivad ikodekstriini tootmiseks kasutatavas tooraines maltodekstriinis (maisitärklise saadus) sageli leiduvate termofiilsete grampositiivsete bakterite rakuseina lagunemisel.

Hinnati väljapakutud analüüsimeetodit peptiidoglükaani sisalduse määramiseks valmistootes Wako siidiussi vastse plasma (SLP) meetodil. Jõuti järeldusele, et kõnealuse analüüsimeetodiga ei ole peptiidoglükaani sisalduse määramine piisavalt täpne ega järjepidev ning seega ei sobi see väljapakutud piirmäära kindlakstegemiseks valmistootes. Rangemat kontrolli peptiidoglükaani sisalduse üle valmistootes on võimalik saavutada toimeaine kvaliteedi kontrolliga. Tavaliselt on peptiidoglükaanist tingitud peritoniidi põhjuseks alati peetud saastunud toimeainet. Toimeaine kvaliteedi kontroll vähendaks seega suure tõenäosusega peritoniidi esinemissagedust ja tagaks parema kontrolli valmistoota üle. Võttes arvesse peptiidoglükaani sisalduse ootamatu suurenemise võimalust valmistootes, loeti muudatust valmistoota peptiidoglükaani piirmäära lisamiseks kasulikuks.

Taotluse esitaja väljapakutud piirmäär oli kõrgem kui 2007. aastal registreeritud aseptilise peritoniidi juhtudega seostatud peptiidoglükaani sisaldus, seega oli kliiniliselt tõendatud, et valmistoota spetsifikatsiooni jaoks väljapakutud piirmäär oli liiga kõrge. Selgus, et on olemas tundlikum

analüüsimeetod – Wako kõrgtundlik siidiussi vastse plasma meetod ehk SLP-HS. Selle meetodiga on võimalik määrata peptiidoglükaani väiksemaid koguseid (st 0,5 ng/ml) valmistootes. Seetõttu paluti taotluse esitajal vastuvõetavad peptiidoglükaani piirmäärad kindlaks määrata täiustatud meetodiga.

Baxter nõustus määrama valmistoote spetsifikatsiooni jaoks kindlaks rangema peptiidoglükaani piirmäära ja ka peptiidoglükaani alumise piirmäära toimeaines, et tagada patsientidele piisav ohutus. Samuti võetakse 2009. aasta detsembri lõpuks kasutusele uus SLP-HS meetod.

Asjaolusid arvestades loeti väljapakutud peptiidoglükaani piirmäära toimeaines kuni aasta lõpuni vastuvõetavaks. See vastab praegu kasutatava SLP-testi määramispiirile. Eeldatakse, et peptiidoglükaani sisaldust valmistootes kontrollitakse kaudselt, kuna selle saastuse ainus allikas tundub olevat toimeaine. Selleks et välistada peptiidoglükaani saastuse tekkimist teistest allikatest peale aseptilise peritoniidi, tuleb peptiidoglükaani sisaldust valmistootes siiski hoida võimalikult väiksena.

Peale selle oli müügiloa hoidja nõus toimeaine ja valmistoote kvaliteedi tõhusamaks kontrollimiseks aasta lõpuks kasutusele võtma uue SLP-HS meetodi. See peaks võimaldama tagada valmistootes keemilis-farmatseutilisest ja toksikoloogilisest vaatenurgast piisavalt madala peptiidoglükaani piirmäära.

Veelgi enam, et ühes praegu heakskiidetud tootmisettevõttes ei olnud lühikese ajaga võimalik toimeaine tootmise protsessi tõhustada, ei kasutata nimetatud tootmisettevõtte tooteid enam Euroopa turul selle aasta lõpust ja üle maailma alates järgmise aasta lõpust. Keemilis-farmatseutilisest vaatenurgast oli küsimus lahendatud. Võttes aga arvesse madalamat riski, mis heastavate meetmete rakendamisega saavutatakse, peab müügiloa hoidja tegema kõik selleks, et minimeerida kättesaadavusega seotud probleeme. Patsientide vajaduste täitmata jätmine ei ole vastuvõetav. Müügiloa hoidja peab tegema kõik selleks, et puudujäägi vältimiseks tootmistaset tõhustada.

Üldine järeldus on, et Baxteri väljapakutud kava on vastuvõetav. Müügiloa hoidja nõustus tundlikuma testi õigeaegse kasutusele võtmisega ja oli nõus mitte kasutama toimeainet, mis on pärit tootmisettevõttest, kus tootmisprotsessi ei suudetud tõhustada.

Inimravimite komitee otsuse väljaandmise ajal esines väiksemaid lahendamata kvaliteediküsimusi, mis ei mõjuta ravimi kasulikkuse ja riski suhet. Taotleja esitas kohustuse võtmise kirja ja kohustus seda komitee otsuse järeelmeetmena kokkulepitud ajavahemiku jooksul täitma.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Kehtivate Ravimi Omaduste Kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja infolehe lõplikud versioonid on korrastatud protseduuri käigus koordineeritud rühma poolt.

IV LISA
MÜÜGILOA TINGIMUSED

Liikmesriikide pädevad asutused, mille tegevust koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidja täidab järgmised tingimused:

- hiljemalt 2009. aasta detsembri lõpuks esitatakse muudatused uue SLP-HS meetodi ja toimeaine piirmäärade lisamiseks ning valmistoote spetsifikatsioonid;
- toimeaine tootmisettevõtte Roquette Frères'i õigus tegutseda Euroopa Liidu turul lõpetatakse 2010. aasta veebruariks asjakohase muutmismenetluse käigus.