

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Belgia	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Tanska	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Suomi	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15 A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Ranska	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Saksa	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon

Kreikka	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Irlanti	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Italia	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Luxemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Alankomaat	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Portugali	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon

Espanja	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Ruotsi	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon
Iso-Britannia	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	ikodekstriini 7,5 %	Peritoneaalidialyysineste	Vatsaonteloon

LIITE II
EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ EXTRANEAL

Johdanto

Extraneal on isotoninen liuos 7,5-prosentista ikodekstriiniä. Valmiste sisältää vaikuttavina aineina myös natriumlaktaattia, natriumkloridia, kalsiumkloridia ja magnesiumkloridia. Se on steriili liuos 1,5:n, 2,0:n ja 2,5 litran pusseissa. Se on tarkoitettu peritoneaalidialyysia varten.

Extranealia suositellaan annettavaksi kerran vuorokaudessa korvaamaan yksi glukoosiliuosvaihto osana jatkuvaa ambulatorista peritoneaalidialyysia (CAPD) tai automaattista peritoneaalidialyysia (APD) kroonisen munuaisten vajaatoiminnan hoidossa, varsinkin potilailla, joilla glukoosiliuosultrafiltraatio on hävinnyt, koska näillä potilailla Extraneal voi pidentää CAPD-hoitoa.

Ilmoitukset aseptisen peritoniitin (AP) tapauksista lisääntyivät vuonna 2002 ja sitten vuonna 2007. Tämän vuoksi Baxter toimitti viitejäsenvaltiolle (UK) hakemuksen myyntiluvan muuttamisesta niin, että lääkevalmisteen tuotetietoihin lisätään peptidoglykaanikoe. Muutoshakemus toimitettiin asianmukaisesti tuotteen tietojen päivittämiseksi lisäämällä niihin peptidoglykaanikoe. Aiemmin tämä rajoitus ei sisällynyt tuotetietoihin.

Yhdistynyt kuningaskunta oli viitejäsenvaltiona korostanut selvästi ehdotetun menetelmän rajoituksia ja oli sitä mieltä, että se ei ole tarpeeksi herkkä PG:n määrän tarkistamiseksi lopullisessa valmisteessa mielekkäästi, ottaen huomioon, että ehdotettu PG:n määrän raja lopullisessa valmisteessa oli korkeampi kuin toksiinin määrä vuoden 2007 AP-ryhmässä. Alankomaat toi menettelyn lopussa Yhdistyneen kuningaskunnan tietoon SLP-menetelmän tarkemman version (SLP-HS), jonka avulla voidaan havaita jopa vain 0,5 ng/ml:n PG-määrät lopullisessa valmisteessa. Lisäksi Alankomaat pyysi, että vaikuttavan aineen (ikodekstriinin) valmistusprosessia parannetaan, jotta myöhempi kontaminaatio peptidoglykaaneilla ja siihen liittyvä steriilin peritoniitin esiintyminen voidaan rajoittaa. Kummankin huolenaiheen katsottiin voivan aiheuttaa vakavan kansanterveydellisen riskin ja olevan lausuntomenettelyn perusteita.

Alankomaat ei päässyt 9. heinäkuuta 2009 sopimukseen viitejäsenvaltion päätösluonnoksesta. Siksi menettely siirrettiin lääkevalmistekomitealle 6 artiklan 12 kohdan mukaan, ja lausuntomenettely aloitettiin 23. heinäkuuta 2009 hyväksymällä lääkevalmistekomitean kysymysluettelo, johon myyntiluvan haltijoiden oli vastattava.

Laatuongelmat

Tutkimus paljasti, että peptidoglykaanin (PG) kohonneet määrät Extraneal-erissä liittyivät ilmoituksiin aseptisestä peritoniitista. Kaikissa erissä käytettiin saman valmistajan toimittamaa ikodekstriinimateriaalia. Peptidoglykaaneja syntyy soluseinämän hajotessa termofiilissä, grampositiivisissa bakteereissa, joita esiintyy yleisesti maltodekstriinissa. Maltodekstriini on maissitärkkelysjohdannainen, jota käytetään raaka-aineena idodekstriinin valmistuksessa.

Ehdotettu analysointimenetelmä peptidoglykaanien (PG) määrän määrittämiseksi lopullisessa valmisteessa käyttäen Wako Silk Worm Larvae Plasma (SLP) -menetelmää on arvioitu. Katsottiin, että analysointimenetelmällä ei voi havaita PG-määrää täsmällisesti, oikein ja yhdenmukaisesti, eikä se siksi tue ehdotettua rajaa lopullisessa valmisteessa. PG:n määrää lopullisessa valmisteessa voidaan valvoa tarkemmin kontrolloimalla vaikuttavaa ainetta. Aiemmin PG:n aiheuttaman peritoniitin syy on aina liittynyt kontaminoituneeseen vaikuttavaan aineeseen. Siksi vaikuttavan aineen tarkastukset rajoittaisivat todennäköisesti peritoniitin esiintymistä ja varmistaisivat lopullisen valmisteen paremman valvonnan. Muutos, jolla lisättäisiin PG:n määrän rajoitus lopulliseen valmisteeseen, katsottiin hyödylliseksi harkittaessa odottamatonta PG:n määrän lisääntymisen mahdollisuutta lopullisessa valmisteessa.

Hakijan ehdottama raja oli korkeampi kuin vuoden 2007 AP-ryhmässä havaittu PG:n määrä. Tämän vuoksi oli olemassa kliinisiä todisteita siitä, että ehdotettu raja lopullisen valmisteen tietoja varten oli liian korkea. On käynyt ilmi, että käytettävissä on tarkempi analysointimenetelmä, Wako High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma -koe (SLP-HS). Menetelmä voi havaita pienempiä PG-määriä (0,5 ng/ml) lopullisessa valmisteessa. Siksi hakijaa pyydettiin määrittämään hyväksyttävät PG-rajat parannetulla menetelmällä.

Baxter suostui määrittämään tiukemman PG-rajan lopulliselle valmisteelle sekä alhaisemman rajan PG:n määrälle vaikuttavassa aineessa, jotta potilaille voidaan taata riittävät turvamarginaalit. Lisäksi uusi SLP-HS-menetelmä otetaan käyttöön joulukuun 2009 loppuun mennessä.

Vallitsevissa olosuhteissa peptidoglykaanien ehdotetun rajan vaikuttavassa aineessa katsottiin olevan hyväksyttävä vuoden loppuun asti. Se vastaa nykyisen SLP-kokeen määrän rajoitusta. Lääkevalmisteessa olevien peptidoglykaanimäärien oletetaan olevan epäsuorasti hallinnassa, koska vaikuttava aine näyttää olevan ainoa kontaminaation lähde. Peptidoglykaanimääriä on kuitenkin valvottava pienimpinä mahdollisina määrinä lääkevalmisteessa, jotta PG:n aiheuttama kontaminaatio muista lähteistä kuin API:sta voidaan sulkea pois.

Lisäksi myyntiluvan haltija sitoutui ottamaan käyttöön tarkemman SLP-HS-kokeen vuoden loppuun mennessä, jotta vaikuttavan aineen ja lopullisen valmisteen laatua voidaan valvoa paremmin. Sen tulee sallia lääkevalmisteelle peptidoglykaaniraja, jonka katsotaan olevan riittävän alhainen kemiallis-farmaseuttisesta ja toksikologisesta näkökulmasta.

Koska vaikuttavan aineen valmistusprosessia ei ole ollut mahdollista parantaa yhdessä hyväksytyistä valmistuspaikoista, tämä valmistuspaikka poistetaan vuoden loppuun mennessä Euroopan markkinoiden osalta ja maailmanlaajuisesti seuraavan vuoden loppuun mennessä. Asia ratkaistiin kemiallis-farmaseuttisesta näkökulmasta. Kun otetaan kuitenkin huomioon lieventävillä toimenpiteillä saavutettu riskin väheneminen, myyntiluvan haltijan on pyrittävä kaikin keinoin minimoimaan saatavuusongelmat. Ei ole hyväksyttävää, että potilaiden kysyntää ei pystytä tyydyttämään. Myyntiluvan haltijan on pyrittävä kaikin keinoin kehittämään tuotantoa niin, että pula valmisteesta voidaan välttää.

Yleinen johtopäätös on, että Baxter-yhtiön ehdottama suunnitelma on hyväksyttävä. Myyntiluvan haltija on suostunut ottamaan tarkemman menetelmän käyttöön mahdollisimman pian ja lopettamaan siinä valmistuspaikassa valmistetun vaikuttavan aineen käytön, jossa valmistusprosessia ei ole voitu parantaa.

Lääkevalmistekomitean lausunnon ajankohtana oli olemassa vähäisiä selvittämättömiä laatuongelmia, jotka eivät vaikuta valmisteen hyöty-riskisuhteeseen. Hakija antoi sitoumuskirjeen (Letter of Undertaking) ja sitoutui ratkaisemaan ongelman seurantamenetelmänä lausunnon jälkeen sovitun aikarajan puitteissa.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT
JA PAKKAUSSELOSTE**

Tämä valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinaatiotyöryhmän käsittelyssä syntyneitä lopullisia versioita.

LIITE IV
MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimina kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat laatuäkökohtiin liittyvät ehdot annetussa määräajassa:

- Muutokset uuden SLP-HS-menetelmän ja vaikuttavan aineen (API) rajojen lisäämiseksi sekä täydennetyt tuotetiedot toimitetaan joulukuun 2009 loppuun mennessä.
- Vaikuttavan aineen valmistuspaikka Roquette Frères poistetaan EU:n myyntiluvista asiaankuuluvassa muutosmenettelyssä helmikuuhun 2010 mennessä.