

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: NÉV, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-DÓZISOK,
ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam EU/EGT	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Ausztria	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Belgium	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Dánia	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Finnország	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Franciaország	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Németország	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás

Görögország	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Írország	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Olaszország	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Luxemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Hollandia	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Portugália	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás

Spanyolország	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Svédország	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás
Nagy-Britannia	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	7.5% ikodextrin	Peritoneális dializáló oldat	Intraperitoneális alkalmazás

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL BENYÚJOTT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ EXTRANEAL Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

Bevezetés

Az Extraneal 7,5% ikodextrint tartalmazó izotóniás oldat. A készítmény hatóanyagként nátrium-laktátot, nátrium-kloridot, kalcium-kloridot és magnézium-kloridot is tartalmaz. Kiszerezése 1,5, 2,0 és 2,5 literes zacskóba töltött steril oldat, és peritoneális dialízishez alkalmazandó.

Az Extraneal krónikus veseelégtelenség kezelésére alkalmazott, folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (CAPD) vagy automata peritoneális dialízis (APD) részeként ajánlott naponta egy alkalommal, egyszeri glükózos oldatcsere helyett, különösen olyan betegeknek, akiknél a glükózoldatokkal az ultrafiltráció már nem hatásos, mivel az ilyen betegeknek a készítmény meghosszabbíthatja a CAPD-kezelés időtartamát.

Azt követően, hogy 2002-ben, majd 2007-ben növekvő számban jelentettek aszeptikus peritonitisek (AP) eseteket, a Baxter kötelezettséget vállalt a referencia tagállam (Egyesült Királyság) felé a forgalomba hozatali engedély módosítására annak érdekében, hogy a készítményre vonatkozó előírásokat peptidoglikán-tesztel egészítsék ki. A módosítás iránti kérelmet ennek megfelelően benyújtották, hogy a késztermékre vonatkozó előírásokat a peptidoglikán-teszt beillesztésével naprakésszé tegyék. Korábban ez a korlát nem képezte a késztermék-specifikáció részét.

Az Egyesült Királyság referencia tagállamként egyértelműen rámutatott a javasolt módszer korlátaira, mivel az nem képes mérvadóan szabályozni a PG szintjét a késztermékben, különös tekintettel arra, hogy a PG késztermékben javasolt szintje magasabb volt, mint a 2007. évi AP-esetek csoportjában megfigyelt toxinszint. Hollandia az eljárás vége felé felhívta az Egyesült Királyság figyelmét arra, hogy az SLP-módszernek létezik egy érzékenyebb változata (SLP-HS), amely a késztermékben egészen 0,5 ng/ml koncentrációig képes lenne kimutatni a PG szintet. Hollandia ezenfelül azt kérte, hogy a peptidoglikánokkal történő esetleges jövőbeli szennyezések és az ezekkel összefüggő aszeptikus peritonitis előfordulásának korlátozása érdekében tökéletesítsék a hatóanyag (ikodextrin) gyártási eljárását. Mindkét kérdést potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak tekintették, és ezek képezték a betérjesztési eljárás elindításának alapját

Mivel 2009. július 9-én Hollandia nem jutott megállapodásra a referencia tagállam határozattervezetéről, az ügyet a 6. cikk (12) bekezdésének megfelelően a CHMP elé terjesztették, és a betérjesztési eljárás 2009. július 23-án indult el, a forgalomba hozatali engedély jogosultjaihoz szóló kérdések listájának a CHMP általi elfogadásával.

Minőségi kérdések

A vizsgálat azt állapította meg, hogy az Extraneal gyártási tételeiben a peptidoglikánok (PG) magas szintjének jelenléte összefüggésben állt az aszeptikus peritonitis jelentett eseteivel. Valamennyi gyártási tételhez ugyanazon gyártó által beszállított ikodextrin-alapanyagot használtak fel. A peptidoglikánok olyan hőkedvelő, Gram-pozitív baktériumok sejtfalának lebomlásából származnak, amelyek gyakran megtalálhatók a maltodextrinben – ez a kukoricakeményítő-származék az ikodextrin gyártásához felhasznált nyersanyag.

Megvizsgálták a peptidoglikánok (PG) szintjének a késztermékben történő meghatározására javasolt elemzési módszert, amely a Wako cég selyemhernyólárva-plazma (SLP) módszerét alkalmazza. Az a következtetés született, hogy az elemzési módszer nem képes a PG-szint pontos, megbízható és következetes kimutatására, és ezért nem igazolja a késztermékre nézve javasolt korlátot. A késztermékben található PG szigorúbb szabályozása a hatóanyag ellenőrzése útján érhető el. Ez idáig a PG által előidézett peritonitis oka mindig szennyezett hatóanyaggal állt összefüggésben. A hatóanyag ellenőrzése ezért valószínűleg csökkenti a peritonitis előfordulását, és biztosítja a késztermék jobb ellenőrzését. Előnyösnek tekintették az arra vonatkozó módosítást, hogy a késztermékre nézve PG-

korlátot vezessenek be, figyelembe véve a PG-szint váratlan emelkedésének lehetőségét a késztermékben.

A kérelmező által javasolt korlát magasabb volt, mint a 2007. évi AP-esetekkel összefüggésben megfigyelt PG-szint, ezért klinikai adatok alátámasztották, hogy a késztermékre vonatkozó előíráshoz javasolt korlát túl magas. Ismertté vált, hogy egy érzékenyebb elemzési módszer is hozzáférhető, nevezetesen a Wako cég nagy érzékenységgű selyemhernyólárva-plazma próbája, más néven az SLP-HS. Ez a módszer képes a késztermékben a PG kisebb mennyiségeit (azaz 0,5 ng/ml koncentrációt) kimutatni. A kérelmezőt ezért felkérték, hogy a tökéletesített módszerrel határozza meg a PG elfogadható korlátját.

A Baxter beleegyezett, hogy a késztermékben található PG-re nézve szigorúbb előírási korlátot, a hatóanyagban található PG-re vonatkozóan pedig alacsonyabb korlátot határozzon meg, hogy a betegek számára megfelelő biztonsági határokat biztosítsanak. Ezenfelül az új SLP-HS módszert 2009. december végéig bevezetik.

A körülményeket figyelembe véve a hatóanyagban található peptidoglikánok szintjére vonatkozóan javasolt korlátot az év végéig elfogadhatónak tekintették. Ez a jelenlegi SLP-teszt mennyiségi meghatározási korlátjának felel meg. Ezáltal várhatóan közvetve a készítményben található peptidoglikánok szintjét is szabályozzák, mivel jelenleg úgy tűnik, hogy a hatóanyag az ilyen jellegű szennyeződés egyetlen forrása. Mindazonáltal annak érdekében, hogy kizárják az API-n kívüli, egyéb forrásokból eredő PG-vel történő szennyeződést, a peptidoglikánok szintjét a készítményben is a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezenfelül vállalta az érzékenyebb SLP-HS próba év végéig történő bevezetését, hogy jobban ellenőrizze a hatóanyag és a késztermék minőségét. Ez a készítményre nézve kémiai-gyógyszerészeti és toxikológiai szempontból elegendően alacsony peptidoglikán-korlát alkalmazását tenné lehetővé.

Emellett, mivel a jelenleg jóváhagyott gyártóhelyek egyikén rövid távon nem volt lehetséges a hatóanyag gyártási eljárásának tökéletesítése, ezt a gyártóhelyet az Európai piacot tekintve az év végéig, világszinten pedig a jövő év végéig kiiktatják. A kérdés kémiai-gyógyszerészeti szempontból rendeződött. Mindazonáltal, figyelembe véve a kockázatcsökkentő intézkedéseknek köszönhető csökkent kockázatot, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden erőfeszítést meg kell tennie a hozzáférhetőséggel kapcsolatos problémák minimalizálása érdekében. A betegek kielégítetlen igénye elfogadhatatlan. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden erővel azon kell lennie, hogy a gyártást a hiányok megelőzése érdekében növelje.

Összességében azt a következtetést lehet levonni, hogy a Baxter által ismertetett terv elfogadható. A forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett, hogy időben bevezet egy érzékenyebb próbát, valamint beleegyezett, hogy beszünteti az arról a gyártóhelyről származó hatóanyag felhasználását, amelyen az eljárás nem tökéletesíthető.

A CHMP véleményének időpontjában kisebb megoldatlan minőségi kérdések álltak fenn, amelyek nincsenek hatással a készítmény haszon/kockázat arányára. A kérelmező kötelezettségvállalási nyilatkozatot tett, és vállalta, hogy azt utókövető intézkedésként a véleményt követően, egyeztetett határidőn belül teljesíti.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport által lefolytatott eljárás során elfogadott végleges szövegek.

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A referencia tagállam által koordinált illetékes nemzeti hatóságoknak biztosítaniuk kell, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai a megadott határidőn belül teljesítik a következő, minőségi szempontokkal kapcsolatos feltételeket:

- Az új SLP-HS módszer beillesztésével kapcsolatos módosításokat, a hatóanyaggal kapcsolatos korlátozásokat, valamint a késztermék-specifikációt legkésőbb 2009. december végéig be kell nyújtani.
- A Roquette Frères vállalatnak a hatóanyagot előállító gyártótól megfelelő módosítási eljárásom keresztül 2010. februárig bevonják az EU engedélyét.