

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI DELLA
SPECIALITA' MEDICINALE, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Vienna Austria	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Belgio	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgio	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Danimarca	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Danimarca	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Finlandia	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finlandia	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Francia	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Francia	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Germania	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germania	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Grecia	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Atene Grecia	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale

Irlanda	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Regno Unito	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Italia	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italia	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Lussemburgo	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgio	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Paesi Bassi	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Paesi Bassi	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Portogallo	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edificio 10 2710-089 Sintra Portogallo	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Spagna	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spagna	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
Svezia	Baxter AB Box 63 16494 Kista Svezia	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale

Regno Unito	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Regno Unito	Extraneal	Icodestrina 7,5%	Soluzione per dialisi peritoneale	Uso intraperitoneale
-------------	--	-----------	------------------	-----------------------------------	----------------------

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PRESENTATE DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI EXTRANEAL

Introduzione

Extraneal è una soluzione isotonica di icodestrina al 7,5%. Altri principi attivi contenuti nel prodotto sono sodio lattato, sodio cloruro, calcio cloruro e magnesio cloruro. La soluzione, sterile, è contenuta in sacche da 1,5, 2 e 2,5 litri ed è destinata alla dialisi peritoneale.

Extraneal è indicato per lo scambio una volta al giorno in luogo di uno scambio singolo di glucosio come parte di un trattamento di dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o di dialisi peritoneale automatizzata (APD) per il trattamento dell'insufficienza renale cronica, particolarmente in pazienti che hanno perso la capacità di ultrafiltrazione con soluzioni di glucosio poiché può prolungare il tempo della terapia CAPD in questi pazienti.

A seguito di un aumento delle segnalazioni di peritonite asettica (AP) registrato nel 2002 e nel 2007, la Baxter si è impegnata nei confronti dello Stato membro di riferimento (Regno Unito) a variare l'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di inserire un test dei peptidoglicani (PG) nelle specifiche del farmaco. È stata pertanto presentata una domanda di variazione al fine di aggiornare le specifiche del prodotto finale con l'inserimento del test. In precedenza le specifiche non prevedevano tale limitazione.

Il Regno Unito quale Stato membro di riferimento ha messo bene in evidenza i limiti del metodo proposto in quanto non sufficientemente sensibile per controllare il livello di PG nel prodotto finale in modo indicativo, se si considera che il limite di PG proposto per il prodotto finale era superiore al livello di tossine osservato nel 2007 nel cluster di AP. Verso la fine della procedura i Paesi Bassi hanno fatto notare al Regno Unito l'esistenza di una versione più sensibile del metodo SLP (SLP-HS) che sarebbe in grado di rilevare livelli di PG nel prodotto finale anche di soli 0,5 ng/ml. Inoltre i Paesi Bassi hanno chiesto di migliorare il processo produttivo del principio attivo (icodestrina) per poter limitare, in futuro, una possibile contaminazione da peptidoglicani e la conseguente manifestazione di peritonite sterile. Si è ritenuto che entrambi i problemi costituissero potenziali gravi rischi per la salute pubblica e su questa base è stata avviata la procedura di deferimento.

Non avendo i Paesi Bassi ottenuto l'accordo sulla bozza di decisione proposta dallo Stato membro di riferimento il 9 luglio 2009, la procedura è stata deferita al CHMP ai sensi dell'articolo 6 paragrafo 12; il 23 luglio 2009 è stata avviata la procedura con l'adozione di un elenco di domande del CHMP da inviare ai titolari delle AIC.

Aspetti relativi alla qualità

Le indagini hanno rivelato che la presenza di livelli elevati di PG nei lotti di Extraneal era correlata alle segnalazioni di peritonite asettica. Tutti i lotti usavano icodestrina fornita dallo stesso produttore. I peptidoglicani provengono dalla scissione della parete cellulare di batteri termofili gram-positivi comunemente presenti nella maltodestrina, un derivato dell'amido di mais impiegato quale materia prima nella produzione di icodestrina.

È stato valutato il metodo di analisi proposto per determinare il livello di PG nel prodotto finale tramite il metodo Wako del plasma delle larve di baco da seta (SLP). La conclusione è stata che il metodo di analisi non era in grado di rilevare i livelli di PG in modo preciso, accurato e consistente e che pertanto non suffragava il limite proposto nel prodotto finale. Un controllo più severo di PG nel prodotto finale può essere raggiunto controllando il principio attivo. Da sempre la causa della peritonite da PG è collegata alla contaminazione del principio attivo. Pertanto era probabile che controlli effettuati sul principio attivo potessero limitare i casi di peritonite assicurando un controllo migliore del prodotto finale. La variazione finalizzata ad inserire un limite per PG nel prodotto finale è stata giudicata positiva nell'ipotesi di un aumento imprevisto di PG nel prodotto finale.

Il limite proposto dal richiedente era superiore al livello di PG emerso come collegato al cluster di AP nel 2007 e pertanto vi erano prove cliniche del fatto che il limite proposto per le specifiche del prodotto finale era troppo elevato. Si è visto chiaramente che esiste un metodo di analisi più sensibile, ovvero il test Wako ad alta sensibilità del plasma di larva di baco da seta (SLP-HS), in grado di rilevare quantità più basse di PG (ad es. 0,5 ng/ml) presenti nel prodotto finale. Il richiedente è stato quindi invitato a fissare limiti accettabili di PG con il metodo migliorato.

La Baxter ha accettato di fissare nelle specifiche un limite più severo per il PG presente nel prodotto finale unitamente ad un limite più basso di PG nel principio attivo, in modo da ottenere un margine di sicurezza sufficiente per i pazienti. Il nuovo metodo SLP-HS sarà introdotto entro la fine di dicembre 2009.

In tali condizioni il limite proposto per i peptidoglicani nel principio attivo è stato giudicato accettabile fino alla fine dell'anno e corrisponde al limite di quantificazione dell'attuale test SLP. È prevedibile che in tal modo i livelli di peptidoglicani nel farmaco siano controllati in modo indiretto dato che al momento il principio attivo risulta essere l'unica fonte di tale contaminazione. Ciononostante, onde escludere la possibilità di contaminazione da PG da fonti diverse dal principio attivo, i livelli dei peptidoglicani vanno controllati al livello più basso possibile anche nel farmaco.

Inoltre il titolare dell'AIC si è impegnato ad introdurre il test SLP-HS più sensibile entro la fine dell'anno onde avere un miglior controllo della qualità di principio attivo e prodotto finale, il che dovrebbe consentire di ottenere un limite di PG nel farmaco sufficientemente basso sia sul piano chimico-farmaceutico sia sul piano tossicologico.

Inoltre, non essendo stato possibile migliorare in tempi brevi il processo di produzione del principio attivo presso uno degli stabilimenti attualmente autorizzati, tale stabilimento sarà escluso entro la fine dell'anno per il mercato europeo ed entro la fine dal prossimo anno per tutto il mondo. La questione è stata risolta a livello chimico-farmaceutico. Tuttavia, considerando la riduzione del rischio ottenuta grazie alle misure di contenimento, il titolare dell'AIC deve adoperarsi nella misura del possibile per ridurre al minimo i problemi di disponibilità. Un'insufficiente disponibilità rispetto alla richiesta dei pazienti non sarà ammessa. Il titolare dell'AIC deve fare il possibile per aggiornare la produzione ed evitare un'insufficienza delle forniture.

La conclusione generale indica che il piano presentato dalla Baxter è accettabile. Il titolare dell'AIC ha accettato di inserire tempestivamente il dosaggio più sensibile e di interrompere l'impiego del principio attivo nello stabilimento dove non è stato possibile migliorare il processo produttivo.

Al momento del parere del CHMP continuavano ad esserci problemi qualitativi secondari che non influiscono sul rapporto rischi/benefici del prodotto. Il richiedente ha consegnato una lettera in cui si impegna a risolvere il problema entro i tempi concordati nell'ambito delle misure che fanno seguito al parere.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono la versione finale ottenuta durante il procedimento del Gruppo di Coordinazione.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le competenti autorità nazionali, con il coordinamento dello Stato membro di riferimento, provvedono affinché i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio adeguino nei tempi specificati le seguenti condizioni relative agli aspetti qualitativi:

- le variazioni finalizzate all'aggiunta del nuovo metodo SLP-HS e dei limiti per il principio attivo e le specifiche del prodotto finale saranno presentate entro e non oltre fine dicembre 2009;
- allo stabilimento di fabbricazione Roquette Frères per il principio attivo saranno ritirate le licenze UE attraverso una procedura di variazione appropriata entro febbraio 2010.