

I PRIEDAS

**VAISTO PAVADINIMAS, FARMACINĖ FORMA, STIPRUMAS, VARTOJIMO BŪDAS,
RINKODAROS TESĖS TURĖTOJAS ŠALYSE NARĖSE**

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Vartojimo būdas
Austrija	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Belgija	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Danija	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Suomija	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Prancūzija	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Vokietija	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę

Graikija	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Airija	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Italija	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Liuksemburgas	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Nyderlandai	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę
Portugalija	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninės dializės tirpalas	Vartoti į pilvaplėvės ertmę

Ispanija	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninēs dializēs tirpalas	Vartoti ī pilvaplēvēs ertmē
Švedija	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninēs dializēs tirpalas	Vartoti ī pilvaplēvēs ertmē
Jungtinē Karalystē	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Ikodekstrinas 7.5%	Peritoninēs dializēs tirpalas	Vartoti ī pilvaplēvēs ertmē

II PRIEDAS
EMEA PATEIKTOS MOKSLINĒS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

PREPARATO EXTRANEAL MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Įvadas

Extraneal yra izotoninis 7,5 % ikodekstrino tirpalas. Preparato sudėtyje taip pat yra veikliųjų medžiagų natrio laktato, natrio chlorido, kalcio chlorido ir magnio chlorido. Preparatas, kuris pateikiamas kaip sterilus tirpalas 1,5, 2 ir 2,5 litrų maišeliuose, yra skirtas peritoninei dializei.

Preparatą Extraneal rekomenduojama vartoti vieną kartą per dieną kaip vienkartinės gliukozės tirpalo dozės pakaitalą, atliekant nenutrūkstamą ambulatorinę peritoninę dializę (NAPD) arba automatinę peritoninę dializę (APD) lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu sergantiems pacientams, ir visų pirma pacientams, kurių sutrikusi gliukozės tirpalų ultrafiltracija, nes ji gali pailginti tokių pacientų NAPD terapijos laiką.

Po to, kai 2002 m., o vėliau ir 2007 m. gauta daugiau nei įprasta pranešimų apie aseptinį peritonitą, bendrovė „Baxter“ įsipareigojo referencinei valstybei narei (Jungtinei Karalystei) pakeisti rinkodaros teisę ir vaistinio preparato specifikaciją papildyti peptidoglikanų tyrimu. Todėl buvo pateikta paraiška dėl rinkodaros teisės keitimo, siekiant atnaujinti paruošto preparato specifikaciją, ją papildant peptidoglikanų tyrimu. Anksčiau ši riba nebuvo nurodyta paruošto preparato specifikacijoje.

Būdama referencinė valstybė narė, Jungtinė Karalystė aiškiai pabrėžė su siūlomu peptidoglikanų kiekio nustatymo metodu susijusius trūkumus, nurodydama, kad šis metodas yra netikslus siekiant reikšmingai kontroliuoti peptidoglikanų kiekį paruoštame preparate, atsižvelgiant į tai, kad siūloma peptidoglikanų kiekio paruoštame preparate riba buvo didesnė už toksinų kiekį, nustatytą tiriant 2007 m. aseptinio peritonito atvejus. Procedūrai artėjant prie pabaigos, Nyderlandai atkreipė Jungtinės Karalystės dėmesį, kad yra tikslesnė šilkaverpių vikšrų lervų plazmos (angl. Silk Worm Larvae Plasma, SLP) metodo versija – labai tikslus šilkaverpių vikšrų lervų plazmos tyrimas (angl. High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma assay, SLP-HS), kuriuo būtų galima nustatyti itin mažą iki 0,5 ng/ml peptidoglikanų kiekį paruoštame preparate. Be to, Nyderlandai paprašė pagerinti veikliosios medžiagos (ikodekstrino) gamybos procesą, kad būtų apribota užteršimo peptidoglikanais ateityje galimybė ir su tuo susijusio susirgimo steriliuoju peritonitu (angl. sterile peritonitis) atvejų skaičius. Nuspręsta, kad dėl abiejų ginčijamų klausimų visuomenės sveikatai kyla galimas rimtas pavojus ir dėl jų pradėta kreipimosi procedūra.

Kadangi 2009 m. liepos 9 d. Nyderlandams nepavyko pasiekti susitarimo dėl referencinės valstybės narės sprendimo projekto, procedūra perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), vadovaujantis 6 straipsnio 12 dalimi, ir 2009 m. liepos 23 d. patvirtinus CHMP klausimų sąrašą rinkodaros teisės turėtojams (MAH), pradėta kreipimosi procedūra.

Kokybės klausimai

Tyrimas parodė, kad padidėjęs peptidoglikanų kiekis preparato Extraneal serijose buvo susijęs su pranešimais apie aseptinį peritonitą. Visų vaistinio preparato serijų gamyboje buvo naudojama to paties gamintojo tiekiamą ikodekstrino medžiagą. Peptidoglikanai susidaro irstant termofilinių gramteigiamų bakterijų, kurių paprastai galima rasti maltodekstrine (kukurūzų krakmolo darinys), kuris naudojamas kaip žaliava gaminant ikodekstriną), ląstelės sienelei.

Įvertintas pasiūlytas peptidoglikanų kiekio paruoštame preparate analizės, naudojant bendrovės „Wako“ SLP tyrimą, metodas. Prieita prie išvados, kad taikant šį analizės metodą nėra galima tiksliai, išsamiai ir nuosekliai nustatyti peptidoglikanų kiekio, todėl juo negalima pagrįsti siūlomos peptidoglikanų kiekio paruoštame preparate ribos. Peptidoglikanų kiekį paruoštame preparate galima griežčiau kontroliuoti taikant veikliosios medžiagos kontrolės priemones. Praeityje peptidoglikanų sukeliama peritonito priežastis visada buvo susijusi su užteršta veikliąja medžiaga. Todėl veikliosios medžiagos kontrolės priemonės turėtų sumažinti peritonito atvejų skaičių ir užtikrinti geresnę

peptidoglikanų kiekio paruoštame preparate kontrolę. Nuspręsta, kad rinkodaros teisės pakeitimas, siekiant papildyti ją peptidoglikanų kiekio paruoštame preparate riba, yra naudingas, atsižvelgiant į tai, kad peptidoglikanų kiekis paruoštame preparate gali netikėtai padidėti.

Pareiškėjo pasiūlyta riba buvo didesnė už nustatytą peptidoglikanų kiekį, kuris buvo siejamas su 2007 m. ištirtais aseptinio peritonito atvejais, taigi, klinikiniai įrodymai patvirtino, kad siūloma peptidoglikanų kiekio riba paruošto preparato specifikacijoje buvo per didelė. Paaikškėjo, kad yra tikslesnis analizės metodas, t. y. bendrovės „Wako“ labai tikslus šilkaverpių vikšrų lervų plazmos tyrimas (SLP-HS). Naudojant šį metodą galima nustatyti mažesnę peptidoglikanų kiekį (t. y. 0,5 ng/ml) paruoštame preparate. Todėl pareiškėjo paprašyta nustatyti priimtinas peptidoglikanų kiekio ribas taikant geresnį metodą.

Bendrovė „Baxter“ sutiko nustatyti griežtesnę peptidoglikanų kiekio užbaigtame preparate ribą specifikacijoje ir mažesnę peptidoglikanų kiekio veikliojoje medžiagoje ribą, kad būtų galima nustatyti pacientams tinkamas saugumo ribas. Be to, iki 2009 m. gruodžio mėn. pabaigos bus įdiegtas naujasis SLP-HS metodas.

Atsižvelgiant į aplinkybes, nuspręsta, kad siūloma peptidoglikanų kiekio veikliojoje medžiagoje riba yra priimtina iki metų pabaigos. Ji atitinka taikant dabartinį SLP tyrimą apskaičiuotą ribą. Manoma, kad peptidoglikanų kiekis vaistiniame preparate taip pat netiesiogiai kontroliuojamas, nes šiuo metu atrodo, jog veiklioji medžiaga yra vienintelis šio užteršimo peptidoglikanais šaltinis. Nepaisant to, siekiant pašalinti užteršimo peptidoglikanais iš kitų šaltinių (be vaistinio preparato veikliosios medžiagos) galimybę, reikėtų kontroliuoti ir siekti nustatyti kuo mažesnę peptidoglikanų kiekį ir vaistiniame preparate.

Be to, rinkodaros teisės turėtojas įsipareigojo iki metų pabaigos įdiegti tikslesnį SLP-HS tyrimą, kad būtų geriau kontroliuojama veikliosios medžiagos ir paruošto preparato kokybė. Tai turėtų sudaryti galimybę nustatyti peptidoglikanų kiekio vaistiniame preparate ribą, kuri būtų pakankamai maža cheminių ir farmacinių bei toksikologinių duomenų požiūriu.

Kadangi vienoje iš šiuo metu patvirtintų gamybos vietų nebuvo galimybės per trumpą laiką pagerinti veikliosios medžiagos gamybos proceso, iki metų pabaigos ši gamybos vieta bus pašalinta iš gamybos Europos rinkai, o iki kitų metų pabaigos – ir iš gamybos pasaulinei rinkai sektoriaus. Šis klausimas išspręstas, apsvačius cheminius ir farmacinius duomenis. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad dėl riziką mažinančių priemonių sumažėjo preparato keliamas pavojus, rinkodaros teisės turėtojas turi imtis visų priemonių, kad kuo labiau sumažėtų preparato prieinamumo problema. Nepatenkintas pacientams reikalingų vaistinių preparatų poreikis yra nepriimtinas dalykas. Rinkodaros teisės turėtojas turėtų imtis visų priemonių, kad būtų pagerinta gamyba ir išvengta preparatų stygiaus.

Bendroji išvada yra ta, kad bendrovės „Baxter“ pateiktas siūlomas planas yra priimtinas. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko laiku įdiegti tikslesnį tyrimą ir nebenaudoti veikliosios medžiagos iš gamybos vietos, kur nebuvo galima pagerinti gamybos proceso.

CHMP pateikiant savo nuomonę, dar buvo neišspręstos kelios nedidelės kokybės problemos, kurios neturi įtakos preparato naudai ir rizikos santykiui. Pareiškėjas pateikė įsipareigojimo raštą ir įsipareigojo per sutartą terminą išspręsti šias problemas, įgyvendinant tolesnio stebėjimo priemones po nuomonės pateikimo.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis yra galutinės versijos, patvirtintos koordinacinės grupės procedūros metu.

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

Referencinēs valstybēs narēs koordinuojamos nacionalinēs kompetingos institucijos užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojai per nustatytą laikotarpį įvykdytų šiuos su kokybės aspektais susijusius reikalavimus:

- ne vėliau kaip iki 2009 m. gruodžio mėnesio pabaigos padarytų pakeitimą pridėdami naują SLP-HS metodą ir ribas veikliajai medžiagai (API) ir pateikdami galutines preparato specifikacijas;
- remdamiesi atitinkama pakeitimo procedūra iki 2010 m. vasario mėnesio panaikintų ES licencijas veikliosios medžiagos gamybos vietai „Roquette Frères“.