

## **I. PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS,  
LIETOŠANAS VEIDS, REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS(U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<b>Dalībvalsts ES/EEZ</b>	<b>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Zāļu nosaukums</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Austrija	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Beļģija	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Dānija	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Somija	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Francija	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Vācija	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Grieķija	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai

Īrija	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Itālija	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Luksemburga	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Nīderlande	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Portugāle	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Spānija	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai
Zviedrija	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	Ikodekstrīns 7.5%	Šķīdums peritoneālai dialīzei	Intraperitoneālai lietošanai

Lielbritānija

Baxter Healthcare Ltd  
Caxton Way,  
Thetford IP24 3SE  
United Kingdom

Extraneal

Ikodekstrīns 7.5%

Šķīdums peritoneālai dialīzei

Intraperitoneālai lietošanai

## **II PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI, KURUS IESNIEGUSI *EMEA***

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### EXTRANEAL ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

#### Ievads

*Extraneal* ir izotonisks 7,5 % ikodekstrīna šķīdums. Zāļu sastāvā ir šādas aktīvās vielas: nātrija laktāts, nātrija hlorīds, kalcija hlorīds un magnija hlorīds. Tās ir pieejamas sterila šķīduma veidā 1,5, 2,0 un 2,5 litru maisos un ir paredzēts peritoneālajai dialīzei.

*Extraneal* ieteicams lietot vienreiz dienā vienreizējas glikozes apmaiņas procedūras vietā ilgstošas ambulatoras peritoneālās dialīzes (CAPD) vai automātiskas peritoneālās dialīzes (APD) shēmas ietvaros hroniskas nieru mazspējas ārstēšanai, jo īpaši pacientiem, kuri zaudējuši ultrafiltrācijas spēju, lietojot glikozes šķīdumus, jo tas var paildzināt CAPD terapijas veikšanas laiku šiem pacientiem.

Pēc tam, kad aizvien biežāk tika saņemti ziņojumi par aseptisku peritonītu (AP) 2002. gadā un pēc tam, 2007. gadā, *Baxter* ierosināja atsauces dalībvalstī (Apvienotā Karaliste) mainīt reģistrācijas apliecības informāciju, lai zāļu aprakstā iekļautu peptidoglikāna testu. Tādēļ tika iesniegts izmaiņu izdarīšanas pieteikums, lai papildinātu galaprodukta specifikācijas, iekļaujot peptidoglikāna noteikšanas testu. Iepriekš šī robežvērtība pie galīgā zāļu apraksta nebija norādīta.

Apvienotā Karaliste kā atsauces dalībvalsts skaidri uzsvēra ierobežojumus, kas saistīti ar ierosināto metodi, jo tā ir nepietiekami jutīga, lai droši kontrolētu PG līmeni galaproduktā, un uzskatīja, ka ierosinātā peptidoglikāna robežvērtība galaproduktā bija lielāka nekā toksīna līmenis, kas konstatēts 2007. gadā novērotajos aseptiskā peritonīta gadījumos. Nīderlande procedūras beigās vērsa Apvienotās Karalistes iestāžu uzmanību uz to, ka ir jutīgāka SLP metodes versija (SLP-HS), ar kuru galaproduktā varētu noteikt peptidoglikānu līmeni pat pie 0,5 ng/ml. Turklāt Nīderlande lūdza, lai tiktu uzlabots aktīvās vielas (ikodekstrīna) ražošanas process, lai ierobežotu iespējamo turpmāko kontamināciju ar peptidoglikāniem un ar to saistītā sterilā peritonīta rašanos. Tika uzskatīts, ka abi faktori var radīt nopietnu apdraudējumu sabiedrības veselībai un ir iemesls pārskatīšanas procedūras ierosināšanai.

Tā kā ar Nīderlandi nebija panākta vienošanās par atsauces dalībvalsts lēmumprojektu, 2009. gada 9. jūlijā lieta tika nosūtīta CHMP saskaņā ar 6. panta 12. apakšpunktu, un 2009. gada 23. jūlijā tika sākta pārskatīšanas procedūra; CHMP pieņēma reģistrācijas apliecības īpašniekiem adresējamu jautājumu sarakstu.

#### Kvalitātes jautājumi

Izpēte liecināja, ka paaugstināts peptidoglikāna (PG) līmenis *Extraneal* sērijā bija saistīts ar ziņojumiem par aseptisku peritonītu. Visās sērijās tika izmantots viena un tā paša ražotāja piegādātais ikodekstrīna materiāls. Peptidoglikāni radās termofīlu, grampozitīvu baktēriju šūnas sienas sadalīšanās rezultātā; šīs baktērijas bieži sastopamas maltodekstrīnā, kukurūzas cietes atvasinājumā, ko izmanto par izejmateriālu ikodekstrīna ražošanai.

Novērtēja analīzi, kuru ierosināts izmantot peptidoglikānu (PG) līmeņa noteikšanai galaproduktā, izmantojot *Wako* zīdītārpiņu kūniņu plazmas (SLP) metodi. Tika secināts, ka ar šādu analīzes metodi nav iespējams precīzi, akurāti un uzticami noteikt PG līmeni, un līdz ar to ierosinātā PG robežvērtība galaproduktā netika atbalstīta. Stingrāku PG kontroli galaproduktā var nodrošināt, kontrolējot aktīvo vielu. Vēsturiski PG izraisīta peritonīta iemesls vienmēr bija saistīts ar kontaminētu aktīvo vielu. Tādēļ aktīvās vielas kontrole varētu ierobežot peritonīta rašanos un nodrošināt labāku galaprodukta kontroli. Ņemot vērā negaidīta PG līmeņa paaugstināšanās iespējamību galaproduktā, uzskatīja, ka ir labvēlīgi iekļaut izmaiņas, kas paredz PG robežvērtības galaproduktā.

Pieteikuma iesniedzēja ierosinātā robežvērtība bija augstāka nekā PG līmenis, kam novērota saistība ar 2007. gadā konstatētajiem aseptiska peritonīta gadījumiem, tādēļ bija klīnisks pierādījums, ka

galaprodukta specifikācijai ierosinātā robežvērtība ir pārāk augsta. Tika noskaidrots, ka ir pieejama jutīgāka analītiskā metode, t. i., *Wako* ļoti jutīgā zīdtārpiņu kūniņu plazmas metode jeb *SLP-HS*. Ar šo metodi galaproduktā var noteikt mazāku PG daudzumu (t. i., 0,5 ng/ml). Tādēļ pieteikuma iesniedzējam tika lūgts noteikt pieņemamas PG robežvērtības, izmantojot uzlaboto metodi.

*Baxter* piekrita noteikt stingrākas PG specifikācijas robežvērtības galaproduktā, vienlaikus nosakot zemāku PG robežvērtību aktīvajā vielā, lai nodrošinātu pacientiem piemērotu drošības intervālu. Turklāt līdz 2009. gada decembra beigām tiks ieviesta jaunā *SLP-HS* metode.

Ņemot vērā šos apstākļus, ierobežoto peptidoglikānu robežvērtību aktīvajā vielā uzskatīja par pieņemamu līdz gada beigām. Tas atbilst pašreizējā *SLP* testa kvantitatīvās noteikšanas robežai. Tiek pieņemts, ka peptidoglikāna līmeni preparātā kontrolē netieši, kā arī pašlaik šķiet, ka aktīvā viela ir vienīgais šādas kontaminācijas avots. Tomēr, lai izslēgtu kontamināciju ar PG no citiem avotiem, nevis aktīvās farmaceitiskās vielas (*API*), arī zāļu sastāvā peptidoglikānu līmenim jābūt pēc iespējas zemākam.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks apņēmas līdz gada beigām ieviest jutīgāku *SLP-HS* testu, lai labāk kontrolētu aktīvās vielas un galaprodukta kvalitāti. Tam vajadzētu pieļaut peptidoglikāna līmeni preparātam, kas tiek uzskatīts par pietiekami zemu, raugoties no ķīmiskā, farmaceitiskā un toksikoloģiskā viedokļa.

Turklāt, tā kā nebija iespējams īsā laikā uzlabot aktīvās vielas ražošanas procesu vienā no pašlaik apstiprinātajām ražotnēm, šī vieta līdz gada beigām tiks izslēgta no Eiropas tirgus un līdz nākamā gada beigām – no pasaules tirgus. Jautājums no ķīmiskā un farmaceitiskā viedokļa ir atrisināts. Tomēr, ņemot vērā riska samazinājumu, ko sniedz veicamie pasākumi, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizdara viss iespējamais, lai mazinātu pieejamības problēmas. Nav pieņemama situācija, kad netiek apmierinātas pacienta vajadzības. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizdara viss iespējamais, lai uzlabotu ražošanu un novērstu trūkumus.

Vispārējais secinājums ir tāds, ka *Baxter* ierosinātais plāns ir pieņemams. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir piekritis laicīgi ieviest jutīgāku metodi, piekritis pārtraukt izmantot aktīvo vielu no ražotnes, kur nav iespējams uzlabot ražošanas procesu.

*CHMP* lēmuma pieņemšanas laikā bija nelielas neatrisinātas kvalitātes problēmas, kas neietekmē preparāta ieguvumu un riska attiecību. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza garantijas vēstuli un apņēmas atrisināt šīs problēmas kā pēckontroles pasākumu pēc lēmuma pieņemšanas noteiktā laika periodā.

**PIELIKUMS III**  
**ZĀĻU APRAKSTS,**  
**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir Procedūras Koordinācijas grupas apstiprinātās gala versijas.

**IV PIELIKUMS**  
**REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

Valstu kompetentajām iestādēm atsauces dalībvalsts vadībā jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki noteiktā laika periodā izpilda sekojošus kvalitātes nosacījumus:

- ne vēlāk kā 2009. gada decembra beigās iesniegt izmaiņas, iekļaujot jauno *SLP-HS* metodi un aktīvās vielas (*API*) robežvērtības, kā arī pilnīgi sagatavoto zāļu aprakstu;
- *Roquette Frères* aktīvās vielas ražotne tiks izslēgta no ES licencēto uzņēmumu saraksta saskaņā ar attiecīgu izmaiņu izdarīšanas procedūru ne vēlāk kā 2010. gada februārī.