

ANNEX I
LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, APPLIKANTI / DETENTURI TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI

Stat Membru UE/EEA	Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Isem Ivvintat	Qawwa	Ghamla farmaċewtika	Mnejn jinghata
L-Awstrija	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Il-Belġju	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Id-Danimarka	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Il-Finlandja	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Franza	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Il-Ġermanja	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew

Il-Greċja	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
L-Irlanda	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
L-Italja	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Il-Lussemburgu	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
L-Olanda	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Il-Portugall	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew

Spanja	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	Icodextrina 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
L-Isvezja	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew
Ir-Renju Unit	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrin 7.5%	Taħlita likwida għad-dijalisi tal-peritonew	Użu għal ġol peritonew

ANNEX II

KONKLUŻJONIJET XJENTIFIĊI PPREŻENTATI MILL-EMEA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU GLOBALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' EXTRANEAL

Introduzzjoni

Extraneal huwa soluzzjoni isotonika ta' 7.5% icodextrin. Il-prodott fih ukoll sodium lactate, sodium chloride, calcium chloride and magnesium chloride bħala sustanzi attivi. Huwa jiġi bħala soluzzjoni sterili f'boroż ta' 1.5, 2.0 u 2.5 litri u huwa maħsub għal dijaliżi peritoneali.

Extraneal huwa rrakkomandat bħala sostitut ta' darba kuljum għal skambju wehed ta' glucose bħala parti minn kors ta' dijaliżi peritoneali ambulatorja kontinwa (continuous ambulatory peritoneal dialysis -CAPD) jew ta' dijaliżi peritoneali awtomatizzata (automated peritoneal dialysis - APD) għat-trattament ta' insuffiċjenza renali kronika, b'mod partikolari għal pazjenti li tilfu ultrafiltrazzjoni fuq soluzzjonijiet ta' glucose, minhabba li jista' jstendi l-hin fuq terapija CAPD f'pazjenti bħal dawn.

Wara l-okkorrenza ta' zieda f'kazijiet irrapportati ta' Peritonite Asettika (Aseptic Peritonitis - AP) fl-2002 u mbagħad fl-2007, Baxter impenjat ruhha mal-Istat Membru ta' Referenza (RMS) (ir-Renju Unit) li tvarja l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq sabiex tinkludi test tal-peptidoglycans fl-ispeċifikazzjoni tal-prodott tal-medicina. Għaldaqstant, l-applikazzjoni għall-varjazzjoni giet sottomessa sabiex l-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest tiġi aġġornata billi jiġi nkluz it-test tal-peptidoglycans. Qabel, dan il-limitu ma kienx parti mill-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest.

Ir-Renju Unit, bħala RMS kien enfasizza b'mod ċar il-limitazzjonijiet assoċjati mal-metodu propost minhabba li mhuwiex sensitiv biex jikkontrolla l-livell ta' PG fil-prodott lest b'mod sinjifikanti, meta wiehed iqis li l-limitu propost ta' PG fil-prodott lest kien oghla mil-livell ta' tossina li deher fil-cluster ta' AP tal-2007. L-Olanda ġibdet l-attenzjoni tar-Renju Unit, lejn l-aħħar tal-proċedura, rigward l-eżistenza ta' verżjoni aktar sensitiva tal-metodu SLP (SLP-HS) li jkun kapaċi jsib il-livelli ta' PG sa 0.5 ng/ml fil-prodott lest. Barra minn hekk l-Olanda talbet li l-proċess ta' manifatturar tas-sustanza (icodextrin) jitjieb sabiex titnaqqas il-kontaminazzjoni futura possibbli b'peptidoglycans u l-okkorrenza relatata ta' peritonite sterili. Iż-żewġ kwistjonijiet ġew ikkunsidrati bħala riskji serji potenzjali għas-saħħa pubblika u kienu l-bażi għall-bidu tar-riferiment.

Minhabba li ma ntlahaq l-ebda ftehim mill-Olanda fid-9 ta' Lulju 2009 fuq l-abbozz ta' deċiżjoni tal-RMS, il-proċedura giet riferuta lis-CHMP skont l-Artikolu 6(12) u l-proċedura ta' Referenza nbdiel fit-23 ta' Lulju 2009 bl-adozzjoni ta' Lista ta' Mistosqisijiet tas-CHMP li għandhom ikunu indirizzati mill-MAHs.

Kwistjonijiet ta' Kwalità

L-investigazzjoni wriet li l-preżenza ta' livelli għoljin ta' peptidoglycans (PG) f'lottijiet ta' Extraneal kienet assoċjata mar-rapporti ta' peritonite asettika. Il-lottijiet kollha wżaw materjal ta' icodextrin fornut mill-istess manifattur. Il-peptidoglycans jorigina mill-qsim tal-hajt taċ-ċelloli ta' batterji termofiliċi, gram-pożittivi li normalment jinsabu fil-maltodextrin, derivattivi tal-lamtu tal-qamħirrum li jintuza bħala materja prima għall-manifattura ta' icodextrin.

Il-metodu propost ta' analiżi sabiex jiġi ddeterminat il-livell ta' peptidoglycans (PG) fil-prodott lest bl-użu tal-metodu Plazma tal-Larvi tad-Dudu tal-Ħarir Wako (Wako Silk Worm Larvae Plasma - SLP) gie evalwat. Ġie konkluż li l-metodu ta' analiżi ma kienx kapaċi jsib il-livell ta' PG b'mod preċiż, korrett u konsistenti u għaldaqstant ma jappoġġjax il-limitu propost fil-prodott lest. Kontroll aktar rigidu tal-PG fil-prodott lest jista' jinkiseb permezz tal-kontroll tas-sustanza attiva. Storikament il-kawża ta' peritonite kkawżata mill-PG dejjem kienet marbuta ma' sustanza attiva kkontaminata. Kontrolli fuq is-sustanza attiva x'aktarx li kienu jillimitaw l-okkorrenza ta' peritonite u jiżguraw kontroll aqwa tal-prodott lest. Il-varjazzjoni biex jiġi nkluz limitu għal PG fil-prodott lest kienet ikkunsidrata ta' benefiċċju fl-ikkunsidrar tal-possibbiltà ta' zieda mhux mistennija ta' PG fil-prodott lest.

Il-limitu propost mill-applikant kien oghla mil-livell ta' PG osservat li huwa assoċjat mal-cluster ta' AP tal-2007, għalhekk kien hemm evidenza klinika li l-limitu propost għall-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest kien għoli żżejjed. Sar evidenti li metodu analitiku aktar sensitiv huwa disponibbli jgħifieri t-test bil-Plazma tal-Larvi tad-Dudu tal-Ħarir Wako ta' Sensittività Għolja jew (SLP – HS). L-applikant intalab għalhekk biex jistabbilixxi limiti aċċettabbli għal PG bil-metodu mtejjeb.

Baxter qablet li tistabbilixxi limitu ta' speċifikazzjoni aktar rigidu għal PG fil-prodott lest flimkien ma' limitu aktar baxx għal PG fis-sustanza attiva, biex tippermetti margini ta' sigurtà adegwat għall-pazjenti. Barra minn hekk, il-metodu SLP-HS il-ġdid sejjer ikun implimentat sal-aħħar ta' Dicembru 2009.

Fid-dawl ta' ċirkostanzi, il-limitu propost għal peptidoglycans fis-sustanza attiva kien ikkunsidrat aċċettabbli sal-aħħar tas-sena. Dan jikkorrispondi għal-limitu ta' kwantitazzjoni tat-test SLP attwali. Huwa mistenni li l-livelli ta' peptidoglycan fil-prodott tal-medicina jigu kkontrollati b'mod indirett ukoll peress li s-sustanza attiva attwalment tidher li hija l-unika sors ta' din il-kontaminazzjoni. Madankollu, sabiex tiġi eskluża għal kollox kontaminazzjoni bil-PG minn sorsi li mhumiex l-API, il-livelli ta' peptidoglycans għandhom jigu kkontrollati fl-inqas livell possibbli fil-prodott tal-medicina wkoll.

Barra minn hekk il-MAH qabel li jimplementa l-prova aktar sensitiva ta' SLP-HS sal-aħħar tas-sena sabiex jikkontrolla aktar il-kwalità tas-sustanza attiva u tal-prodott lest. Għandu jippermetti limitu ta' peptidoglycans għall-prodott tal-medicina li huwa kkunsidrat baxx biżżejjed minn perspettiva kimika-farmaċewtika u tossikologika.

Barra minn hekk minhabba li ma kienx possibbli li l-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva f'wiehed mis-siti ta' manifattura attwalment approvati jitjeb fuq żmien qasir, dan is-sit sejjer jitneħħa sal-aħħar tas-sena għas-suq Ewropew u globalment sal-aħħar tas-sena d-dieħla. Il-kwistjoni għet solvuta minn perspettiva kimika-farmaċewtika. Madankollu meta wiehed iqis ir-riskju mnaqqas stabbilit permezz ta' miżuri ta' mitigazzjoni: il-MAH għandu jagħmel kull sforz biex inaqqas il-problema ta' disponibbiltà. Mhuwiex aċċettabbli li t-talba tal-pazjenti ma tiġix issodisfata. Il-MAH għandu jagħmel kull sforz sabiex itejjeb il-produzzjoni biex jevita n-nuqqas.

Il-konkluzjoni globali hija li l-pjan propost ipprezentat minn Baxter huwa aċċettabbli. Il-MAH qabel li jimplementa l-prova l-aktar sensitiva fil-hin, qabel li jwaqqaf l-użu tas-sustanza attiva mis-sit ta' manifattura fejn il-proċess ta' manifattura ma setax jitjeb.

Fil-hin tal-opinjoni tas-CHMP, kien hemm kwistjonijiet minuri rigward il-kwalità li kienu għadhom ma ġewx solvuti, iżda li m'għandhomx impatt fuq il-proporzjon ta' Benefiċċju/Riskju tal-prodott. L-applikant ta' Ittra ta' Impenn u wiegħed li jsolviha bħala Miżura ta' Segwitu wara l-opinjoni, f'perjodu ta' żmien li sar qbil fuqu.

ANNEX III

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS,
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

The valid Summary of Product Characteristics, labelling and package leaflet are the final versions achieved during the Coordination group procedure.

ANNEX IV

KUNDIZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

L-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali, ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza, ghandhom jizguraw li l-kundizzjonijiet li gejjin jigu ssodisfati mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fiz-żmien stipulat:

- Varjazzjonijiet għaż-żjieda ta' metodu SLP-HS u limiti għas-sustanza attiva (API) u speċifikazzjonijiet tal-prodott lest ser jigu sottomessi sa mhux aktar tard mill-aħħar ta' Dicembru 2009;
- Is-sit ta' manifattura Roquette Frères sustanza attiva ser titneħha mill-licenzjoni tal-UE via proċedura ta' varjazzjoni xierqa sa Frar 2010.