

**BIJLAGE I**

**LIJST VAN DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET  
GENEESMIDDEL, WIJZE VAN TOEDIENING, HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Oostenrijk	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wenen Oostenrijk	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
België	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines België	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Denemarken	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denemarken	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Finland	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Frankrijk	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Frankrijk	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Duitsland	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Duitsland	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Griekenland	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Griekenland	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik

Ierland	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Verenigd Koninkrijk	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Italië	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italië	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Luxemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines België	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Nederland	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Nederland	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Spanje	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spanje	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik
Zweden	Baxter AB Box 63 16494 Kista Zweden	Extraneal	Icodextrine 7,5%	Oplossing voor peritoneale dialyse	Intraperitoneaal gebruik

Verenigd  
Koninkrijk

Baxter Healthcare Ltd  
Caxton Way,  
Thetford IP24 3SE  
Verenigd Koninkrijk

Extraneal

Icodextrine 7,5%

Oplossing voor peritoneale dialyse

Intraperitoneaal gebruik

**BIJLAGE II**  
**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

### **ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN EXTRANEAL**

#### **Inleiding**

Extraneal is een isotone oplossing van 7,5% icodextrine. Het product bevat als werkzame bestanddelen ook natriumlactaat, natriumchloride, calciumchloride en magnesiumchloride. Het wordt aangeboden als een steriele oplossing in zakken van 1,5, 2,0 en 2,5 liter en is bestemd voor peritoneale dialyse.

Extraneal wordt aanbevolen als vervanging van één glucosewisseling per dag als onderdeel van een continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) of geautomatiseerde peritoneale dialyse (APD) voor de behandeling van chronische nierinsufficiëntie, in het bijzonder voor patiënten bij wie geen ultrafiltratie met glucoseoplossingen meer mogelijk is, aangezien Extraneal de duur van CAPD-behandeling bij deze patiënten kan verlengen.

Na een toename van het aantal gerapporteerde gevallen van aseptische peritonitis (AP) in 2002 en in 2007 heeft Baxter aan de rapporterende lidstaat (Verenigd Koninkrijk) toegezegd de handelsvergunning te wijzigen door een peptidoglycaantest in de productspecificatie op te nemen. Dienovereenkomstig werd de wijzigingsaanvraag ingediend om de uiteindelijke productspecificatie bij te werken door het opnemen van de peptidoglycaantest. Voorheen was deze beperking geen onderdeel van de uiteindelijke productspecificatie.

Het Verenigd Koninkrijk heeft als rapporterende lidstaat benadrukt dat de met de voorgestelde methode gepaard gaande beperkingen ongevoelig zijn voor het op zinvolle wijze controleren van het gehalte aan PG in het eindproduct, aangezien de voorgestelde grenswaarde van PG in het eindproduct hoger was dan het waargenomen toxinegehalte in het cluster van AP in 2007. Tegen het einde van de procedure attendeerde Nederland het Verenigd Koninkrijk op het bestaan van een gevoeliger versie van de SLP-methode (SLP-HS), die de detectie van PG-gehalten in het eindproduct tot 0,5 ng/ml mogelijk zou maken. Daarnaast verzocht Nederland om een verbetering van het productieproces van de werkzame stof (icodextrine), teneinde mogelijke toekomstige verontreinigingen met peptidoglycanen en daarmee verband houdend gevallen van steriele peritonitis te beperken. Beide kwesties werden beschouwd als mogelijk ernstige risico's voor de volksgezondheid en vormden de basis voor het in gang zetten van de verwijzing.

Omdat Nederland op 9 juli 2009 niet instemde met het ontwerpbesluit van de rapporterende lidstaat, werd de zaak overeenkomstig artikel 6, lid 12, verwezen naar het CHMP en werd de verwijzingsprocedure op 23 juli 2009 in gang gezet met het opstellen van een vragenlijst van het CHMP ter beantwoording door de vergunninghouders.

#### **Kwaliteitskwesties**

Onderzoek wees uit dat de aanwezigheid van verhoogde gehalten aan peptidoglycaan (PG) in partijen Extraneal gepaard ging met de meldingen van aseptische peritonitis. In alle partijen was het gebruikte icodextrine van dezelfde fabrikant afkomstig. Peptidoglycanen ontstaan door de afbraak van de celwand van thermofiele, gram-positieve bacteriën die algemeen voorkomen in maltodextrine, een maïszetmeelderivaat dat wordt gebruikt als grondstof voor de productie van icodextrine.

De voorgestelde analysemethode ter bepaling van het gehalte aan peptidoglycanen (PG) in het eindproduct met behulp van de "Silk Worm Larvae Plasma"-methode (SLP-methode) van Wako is beoordeeld. Geconcludeerd werd dat de analysemethode niet geschikt was voor precieze, nauwkeurige en constante bepaling van het PG-gehalte en derhalve niet de voorgestelde grenswaarde in het eindproduct ondersteunt. PG in het eindproduct kan strenger gecontroleerd worden door de werkzame stof te controleren. Van oudsher is de oorzaak van door PG geïnduceerde peritonitis altijd verbonden

met verontreinigde werkzame stof. Daarom kan door controle van de werkzame stof het optreden van peritonitis waarschijnlijk beperkt en het eindproduct beter gecontroleerd worden. De wijziging waarmee een grenswaarde voor PG in het eindproduct wordt opgenomen, werd met het oog op een mogelijke onverwachte stijging van PG in het eindproduct als gunstig beschouwd.

De door de aanvrager voorgestelde grenswaarde was hoger dan het bij het cluster van AP in 2007 waargenomen gehalte aan PG en daarom was er klinisch bewijs dat de voorgestelde grenswaarde voor de eindproductspecificatie te hoog was. Er is gebleken dat er een gevoeligere analysemethode beschikbaar is, te weten de "High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma"-assay (SLP-HS) van Wako. Met deze methode is het mogelijk om lagere gehalten aan PG (dat wil zeggen 0,5 ng/ml) in het eindproduct te detecteren. De aanvrager is daarom verzocht om met de verbeterde methode aanvaardbare grenswaarden voor PG te stellen.

Baxter stemde in met het stellen van een strengere grenswaarde van PG in de specificatie van het eindproduct naast een lagere grenswaarde voor PG in de werkzame stof, waardoor patiënten adequate veiligheidsmarges worden geboden. Daarnaast zal de nieuwe SLP-HS-methode eind december 2009 worden ingevoerd.

Met het oog op de omstandigheden werd de voorgestelde grenswaarde voor peptidoglycanen in de werkzame stof tot het eind van het jaar aanvaardbaar geacht. Deze komt overeen met de bepalingsgrens van de huidige SLP-test. Verwacht wordt dat ook het peptidoglycaangehalte in het geneesmiddel indirect gecontroleerd wordt, aangezien de werkzame stof momenteel de enige bron van deze verontreiniging lijkt te zijn. Desalniettemin dienen peptidoglycaangehalten ook in het geneesmiddel tot het laagst mogelijke niveau beperkt te worden om verontreiniging met PG uit andere bronnen dan het werkzame bestanddeel uit te sluiten.

Daarnaast heeft de vergunninghouder toegezegd tegen het eind van het jaar de meer gevoelige SLP-HS-assay in te voeren om de kwaliteit van de werkzame stof en het eindproduct beter te controleren. Dit moet leiden tot een grenswaarde voor peptidoglycaan in het geneesmiddel, die vanuit chemisch-farmaceutisch en toxicologisch standpunt voldoende laag wordt geacht.

Aangezien het niet mogelijk is geweest om op korte termijn het productieproces van de werkzame stof in een van de momenteel goedgekeurde productielocaties te verbeteren, zal deze locatie tegen het einde van het jaar voor de Europese markt en tegen het einde van volgend jaar voor de wereldmarkt worden stopgezet. De zaak is vanuit chemisch-farmaceutisch oogpunt opgelost. Echter, gezien het verminderde risico dat door verzachtende maatregelen is vastgesteld, dient de vergunninghouder zich in te spannen om problemen rond de beschikbaarheid te minimaliseren. Het zou onaanvaardbaar zijn als er niet aan de behoefte van patiënten beantwoord werd. Om een tekort te voorkomen, dient de vergunninghouder zich in te spannen om de productie op peil te brengen.

Over het geheel genomen kan worden geconcludeerd dat het door Baxter voorgestelde plan aanvaardbaar is. De vergunninghouder heeft ingestemd met het tijdig invoeren van de gevoeligere test en met het staken van het gebruik van de werkzame stof uit de locatie waar het productieproces niet verbeterd kon worden.

Ten tijde van het advies van het CHMP waren er nog kleine openstaande kwaliteitsproblemen die geen invloed hebben op de baten-risicoverhouding van het product. De aanvrager heeft een verbintenisbrief ondertekend en toegezegd deze na het advies als een follow-upmaatregel binnen een afgesproken termijn op te lossen.

**BIJLAGE III**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de finale versies die goedgekeurd zijn tijdens de Coördinatiegroepprocedure.

**BIJLAGE IV**

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat door de vergunninghouders binnen de genoemde termijn aan de volgende voorwaarden met betrekking tot kwaliteitsaspecten wordt voldaan:

- Uiterlijk eind december 2009 moeten wijzigingen worden ingediend om de nieuwe SLP-HS-methode en de nieuwe grenswaarden aan de specificaties van het werkzame bestanddeel en het eindproduct toe te voegen.
- Uiterlijk februari 2010 moet de EU-licentie van de productielocatie Roquette Frères voor het werkzame bestanddeel via de passende wijzigingsprocedure worden ingetrokken.