

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOC PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Austria	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Belgia	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgia	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Dania	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Dania	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Finlandia	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinski Finlandia	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Francja	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Francja	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Niemcy	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Niemcy	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe

Grecja	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Grecja	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Irlandia	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Wielka Brytania	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Włochy	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Włochy	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Luksemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgia	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Holandia	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Holandia	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Portugalia	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugalia	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe

Hiszpania	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Hiszpania	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Szwecja	Baxter AB Box 63 16494 Kista Szwecja	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe
Wielka Brytania	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Wielka Brytania	Extraneal	Ikodekstryna 7,5%	Roztwór do dializy otrzewnowej	Podanie dootrzewnowe

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU EXTRANEAL

Wprowadzenie

Preparat Extraneal to izotoniczny roztwór 7,5% ikodekstryny. Inne składniki czynne zawarte w produkcie to: mleczan sodu, chlorek sodu, chlorek wapnia i chlorek magnezu. Preparat jest dostępny w postaci sterylnego roztworu w workach o pojemności 1,5; 2,0 oraz 2,5 litra i jest przeznaczony do dializy otrzewnowej.

Preparat Extraneal jest zalecany raz na dobę jako terapia zastępująca jedną wymianę glukozową w ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO) lub automatycznej dializie otrzewnowej (ADO) w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów, którzy utracili zdolność ultrafiltracji na roztworach glukozy, a u których może on wydłużyć czas leczenia CADO.

Po pojawieniu się zwiększonej liczby zgłoszeń przypadków aseptycznego zapalenia otrzewnej w 2002 r., a następnie w 2007 r., firma Baxter zobowiązała się wobec referencyjnego państwa członkowskiego (Wielka Brytania) do wprowadzenia zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu polegającej na włączeniu testu na zawartość peptydoglikanów do specyfikacji produktu leczniczego. Zgodnie z powyższym złożono wniosek o wprowadzenie wspomnianej zmiany w celu aktualizacji specyfikacji produktu końcowego poprzez włączenie testu na zawartość peptydoglikanów. Wcześniej w specyfikacji produktu końcowego granica zawartości peptydoglikanów nie była określona.

Wielka Brytania jako referencyjne państwo członkowskie wyraźnie podkreśliła ograniczenia proponowanej metody, którą uznano za istotnie nieczułą w odniesieniu do kontroli zawartości peptydoglikanów (PG) w produkcie końcowym, ze względu na to, że proponowana granica zawartości PG w produkcie końcowym była wyższa od poziomu toksyn odnotowanego w zbiorze przypadków aseptycznego zapalenia otrzewnej w 2007 r. Pod koniec procedury Holandia zwróciła uwagę Wielkiej Brytanii na istnienie bardziej czulej wersji metody SLP (SLP-HS), która umożliwia wykrycie PG w produkcie końcowym na poziomie 0,5 ng/ml. Ponadto Holandia zwróciła się z wnioskiem o ulepszenie procesu wytwarzania substancji czynnej (ikodekstryny) w celu ograniczenia możliwych przyszłych zanieczyszczeń peptydoglikanami i związanego z nimi występowania aseptycznego zapalenia otrzewnej. Obie kwestie uznano za potencjalne poważne zagrożenia dla zdrowia publicznego stanowiące podstawę do wszczęcia procedury arbitrażu.

Ponieważ w dniu 9 lipca 2009 r. nie uzyskano zgody Holandii na wstępną decyzję referencyjnego państwa członkowskiego, na podstawie art. 6 ust. 12 procedura została zgłoszona do CHMP, który w dniu 23 lipca 2009 r. rozpoczął procedurę arbitrażu od przyjęcia listy pytań do podmiotu odpowiedzialnego.

Zagadnienia dotyczące jakości

Badania potwierdziły związek zwiększonej zawartości peptydoglikanów (PG) w seriach preparatu Extraneal ze zgłoszeniami aseptycznego zapalenia otrzewnej. We wszystkich seriach produktu wykorzystano ikodekstrynę dostarczoną przez tego samego wytwórcę. Peptydoglikany pochodzą z rozpadu ściany komórkowej termofilnych bakterii Gram-dodatnich, które powszechnie występują w maltodekstrynie, pochodnej skrobi kukurydzianej, która jest stosowana jako surowiec w procesie wytwarzania ikodekstryny.

Przeprowadzono ocenę proponowanej metody analitycznej do oznaczania zawartości peptydoglikanów (PG) w produkcie końcowym z wykorzystaniem testu SLP (Wako Silk Worm Larvae Plasma). Uznano, że za pomocą tej metody analitycznej nie można określić zawartości PG w sposób precyzyjny, dokładny i stały i dlatego nie stanowi ona poparcia dla proponowanej granicy zawartości PG w produkcie końcowym. Dokładniejszą kontrolę PG w produkcie końcowym można uzyskać poprzez kontrolę substancji czynnej. W przeszłości przyczynę zapalenia otrzewnej

wywołanego przez obecność PG wiązano zawsze z zanieczyszczeniem substancji czynnej. Kontrole substancji czynnej umożliwiały więc ograniczenie występowania zapalenia otrzewnej i zapewniały lepszą kontrolę produktu końcowego. Biorąc pod uwagę możliwość niespodziewanego wzrostu zawartości PG w produkcie końcowym, zmianę polegającą na wprowadzeniu granicy zawartości PG w produkcie końcowym uznano za korzystną.

Granica proponowana przez wnioskodawcę była wyższa niż poziom PG, przy którym obserwowano związek przypadkami aseptycznego zapalenia otrzewnej w 2007 r. – istniały zatem dowody kliniczne, że granica proponowana w specyfikacji produktu końcowego jest za wysoka. Okazało się, że istnieje bardziej czuła metoda analityczna – test SLP-HS (Wako High Sensivity Silk Worm Larvae Plasma). Metoda ta umożliwia wykrycie mniejszej ilości PG (tj. 0,5 ng/ml) w produkcie końcowym. Wnioskodawca został więc poproszony o ustalenie możliwej do zaakceptowania granicy zawartości PG i o wprowadzenie ulepszonej metody.

Firma Baxter zgodziła się na ustalenie niższej granicy zawartości PG w specyfikacji produktu końcowego jednocześnie z ustaleniem niższej granicy PG w substancji czynnej w celu zapewnienia odpowiedniego marginesu bezpieczeństwa dla pacjentów. Ponadto do końca grudnia 2009 r. zostanie wdrożona nowa metoda SLP-HS.

W tych okolicznościach proponowaną granicę zawartości peptydoglikanów w substancji czynnej uznano za dopuszczalną do końca roku. Odpowiada ona zakresowi kwantyfikacji obecnego testu SLP. Zakłada się, że zawartość peptydoglikanów w produkcie leczniczym jest pośrednio kontrolowana oraz że jedynym źródłem tego zanieczyszczenia jest substancja czynna. Niemniej jednak w celu wykluczenia zanieczyszczeń PG ze źródeł innych niż substancja czynna, zawartość peptydoglikanów powinna być sprawdzana na najniższym możliwym poziomie także w produkcie leczniczym.

Aby zapewnić lepszą kontrolę jakości substancji czynnej i produktu końcowego podmiot odpowiedzialny zobowiązał się także do wdrożenia bardziej czułego testu SLP-HS do końca roku. Pozwoli to na ustalenie takiej granicy zawartości peptydoglikanów w produkcie leczniczym, która jest uznana za wystarczająco niską z punktu widzenia chemiczno-farmaceutycznego i toksykologicznego.

Ponadto, ponieważ w jednym z obecnie zatwierdzonych miejsc wytwarzania nie ma możliwości ulepszenia w krótkim czasie procesu wytwarzania substancji czynnej, do końca bieżącego roku to miejsce zostanie wykluczone z rynku europejskiego, a do końca przyszłego roku – z rynku ogólnoswiatowego. Zagadnienie zostało rozwiązane z chemiczno-farmaceutycznego punktu widzenia. Jednakże biorąc pod uwagę zmniejszone ryzyko ustalone przez środki łagodzące: podmiot odpowiedzialny musi dołożyć wszelkich starań, aby zminimalizować problem z dostępnością produktu leczniczego. Nie można dopuścić do sytuacji, w której potrzeby pacjenta pozostaną niespełnione. Podmiot odpowiedzialny powinien dołożyć wszelkich starań, aby zwiększyć produkcję i nie dopuścić do powstania niedoborów.

Ogólnie uznano, że proponowany plan przedstawiony przez firmę Baxter jest dopuszczalny. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na wdrożenie bardziej czułej metody w określonym terminie oraz zgodził się na wykluczenie stosowania substancji czynnej z miejsca wytwarzania, w którym brak jest możliwości wprowadzenia ulepszeń w procesie wytwarzania.

W momencie wydania opinii przez CHMP pozostały drobne nierozwiązane kwestie dotyczące jakości, które nie mają wpływu na stosunek korzyści do ryzyka przedmiotowego produktu leczniczego. Wnioskodawca przedstawił pismo dotyczące jego zobowiązań i podjął się ich wypełnienia w określonym terminie w ramach działań kontrolnych po wydaniu opinii.

ANEKS III

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I
ULOTKA DLA PACJENTA**

Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta to ostateczne wersje uzyskane w trakcie procedury grupy koordynującej.

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Właściwe organy krajowe, których pracę koordynuje referencyjne państwo członkowskie, dopilnują, by podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełniły w określonych ramach czasowych następujące warunki:

- zmiany polegające na dodaniu nowej metody SLP-HS i ograniczeń dotyczących substancji czynnej (API) oraz zakończone specyfikacje produktu zostaną przedłożone do końca grudnia 2009 r.;
- Miejsce wytwarzania substancji czynnej firmy Roquette Frères zostanie wykreślone z wykazu licencji UE do lutego 2010 r., w drodze właściwej procedury.