

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(IILE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE)
MEDICAMENTULUI (ELOR), DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul Membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Austria	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Belgia	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Danemarca	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Finlanda	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Franța	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Germania	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală

Grecia	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Irlanda	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Italia	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Luxemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Țările de Jos	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Portugalia	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală

Spania	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Suedia	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală
Regatul Unit al Marii Britanii	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrină 7.5%	Soluție pentru dializă peritoneală	Intraperitoneală

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU EXTRANEAL

Introducere

Extraneal este o soluție izotonă de 7,5% icodextrină. Produsul conține, de asemenea, ingredientele active lactat de sodiu, clorură de sodiu, clorură de calciu și clorură de magneziu. Acesta se prezintă sub formă de soluție sterilă în pungi de 1,5, 2,0 și 2,5 litri și este destinat utilizării în dializa peritoneală.

Extraneal este recomandat ca terapie substitutivă unică zilnică pentru un singur schimb de glucoză ca parte a terapiei prin dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) sau dializă peritoneală automată (DPA) pentru tratamentul insuficienței renale cronice, în special la pacienții care au pierdut ultrafiltrarea la soluțiile de glucoză, deoarece poate prelungi durata terapiei DPCA la acești pacienți.

În urma incidenței crescute a cazurilor raportate de peritonită aseptică (PA) în 2002 și ulterior în 2007, Baxter s-a angajat față de statul membru de referință (Regatul Unit) să modifice autorizația de punere pe piață pentru a include un test de detecție a peptidoglicanilor în specificația produsului medicamentos. În consecință, a fost înaintată cererea de modificare pentru actualizarea specificației produsului finit prin includerea testului de detecție a peptidoglicanilor. În prealabil, această limită nu făcea parte din specificația produsului finit.

În calitate de SMR, Regatul Unit a subliniat în mod clar limitările asociate cu metoda propusă, aceasta prezentând insensibilitate pentru controlarea în mod considerabil a nivelului de PG din produsul finit, considerând că limita propusă de PG în produsul finit este mai mare decât nivelul de toxine observat în cluster-ul de PA din 2007. Țările de Jos au adus în atenția Regatului Unit, spre sfârșitul procedurii, existența unei versiuni mai sensibile a metodei SLP (SLP-HS) care ar putea fi în măsură să detecteze concentrații de PG de până la 0,5 ng/ml în produsul finit. În plus, Țările de Jos au solicitat îmbunătățirea procesului de fabricare a substanței active (icodextrină) pentru a limita o eventuală contaminare viitoare cu peptidoglicani și apariția asociată a peritonitei sterile. Ambele probleme au fost considerate potențiale riscuri grave pentru sănătatea publică și au stat la baza inițierii sesizării.

Întrucât Țările de Jos nu au ajuns la un acord la 9 iulie 2009 cu privire la proiectul de decizie al SMR, procedura a fost deferită Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) în conformitate cu articolul 6 alineatul (12), iar procedura de sesizare a fost inițiată la 23 iulie 2009 cu adoptarea unei liste de întrebări a CHMP care să fie soluționate de DAPP.

Aspecte de calitate

Investigația a relevat că prezența concentrațiilor crescute de peptidoglican (PG) în loturile de Extraneal era asociată cu cazurile raportate de peritonită aseptică. Toate loturile au utilizat icodextrină furnizată de același producător. Peptidoglicanii provin din descompunerea peretelui celular al bacteriilor gram-pozitive termofile întâlnite în mod frecvent în maltodextrină, un derivat al amidonului din porumb care se utilizează ca materie primă pentru producerea icodextrinei.

A fost evaluată metoda de analiză propusă pentru a determina nivelul de peptidoglicani (PG) din produsul finit cu ajutorul metodei plasmatică cu larve de viermi de mătase Wako (SLP). S-a concluzionat că metoda de analiză nu era în măsură să detecteze cu precizie, corectitudine și consecvență nivelul de PG și, prin urmare, nu vine în sprijinul limitei propuse din produsul finit. Un control mai strict al PG din produsul finit se poate realiza prin controlarea substanței active. Din punct de vedere istoric, cauza peritonitei induse de PG a fost întotdeauna asociată cu substanța activă contaminată. Prin urmare, controalele efectuate asupra substanței active erau de natură să limiteze incidența peritonitei și să asigure o mai bună controlare a produsului finit. Modificarea vizând includerea unei limite de PG în produsul finit a fost considerată benefică pentru luarea în considerare a posibilității unei creșteri neașteptate a PG în produsul finit.

Limita propusă de solicitant a fost mai ridicată decât concentrația de PG observată a fi asociată cu cluster-ul de PA din 2007, prin urmare, existau dovezi clinice potrivit cărora limita propusă pentru specificația produsului finit era prea mare. A devenit evident că este disponibilă o metodă analitică mai sensibilă, respectiv testul plasmatic de înaltă sensibilitate cu larve de viermi de mătase Wako sau (SLP –HS). Această metodă poate detecta cantități mai mici de PG (respectiv, 0,5 ng/ml) în produsul finit. Solicitantului i s-a cerut, așadar, să stabilească limite acceptabile pentru PG cu ajutorul metodei îmbunătățite.

Baxter a fost de acord să stabilească o limită de specificație mai strictă pentru PG în produsul finit, alături de o limită mai redusă pentru PG în substanța activă, pentru a oferi pacienților limite de siguranță adecvate. În plus, noua metodă SLP-HS va fi aplicată până la sfârșitul lunii decembrie 2009.

Având în vedere circumstanțele, limita propusă pentru peptidoglicani în substanța activă a fost considerată acceptabilă până la sfârșitul anului. Aceasta corespunde limitei de determinare cantitativă a testului SLP actual. Se preconizează că nivelurile de peptidoglican din produsul medicamentos sunt controlate indirect, precum și că substanța activă pare să fie în prezent singura sursă a acestei contaminări. Cu toate acestea, pentru a exclude posibilitatea oricărei contaminări cu PG din alte surse decât ingredientele farmaceutice active (IFA), concentrațiile de peptidoglican trebuie controlate la cel mai scăzut nivel posibil și în produsul medicamentos.

În plus, DAPP s-a angajat să aplice testul SLP-HS mai sensibil până la sfârșitul anului pentru a controla mai bine calitatea substanței active și a produsului finit. Acesta trebuie să permită o limită de peptidoglican pentru produsul medicamentos care să fie considerată suficient de scăzută din punct de vedere chimico-farmaceutic și toxicologic.

De asemenea, întrucât nu a fost posibilă îmbunătățirea pe termen scurt a procesului de producție a substanței active într-una din unitățile de producție aprobate în prezent, această unitate va fi exclusă până la sfârșitul anului pentru piața europeană și până la sfârșitul anului viitor la nivel global. Problema a fost rezolvată din punct de vedere chimico-farmaceutic. Cu toate acestea, având în vedere riscul scăzut stabilit prin măsurile de diminuare: DAPP trebuie să depună toate eforturile pentru a reduce la minim problemele legate de disponibilitate. Nu este acceptabilă nesatisfacerea cererii pacienților. DAPP trebuie să depună toate eforturile pentru a moderniza producția în vederea prevenirii deficitelor.

Concluzia generală este că planul propus prezentat de Baxter este acceptabil. DAPP a fost de acord să aplice prompt testul mai sensibil și a fost de acord să înceteze utilizarea substanței active la unitatea de producție în care procesul de fabricare nu putea fi îmbunătățit.

În momentul emiterii avizului CHMP, existau probleme minore de calitate nerezolvate, care nu au niciun impact asupra raportului beneficiu/risc al produsului. Solicitantul a transmis o scrisoare de angajament și s-a obligat să le rezolve ca măsură de urmărire după emiterea avizului într-un termen stabilit.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valide sunt versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare.

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se vor asigura că deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vor îndeplini în termenul specificat următoarele condiții în materie de calitate:

- modificările pentru a adăuga metoda SLP-HS și limite la substanța activă (IFA) și specificațiile produsului finit vor fi depuse cel târziu la sfârșitul lunii decembrie 2009;
- unitatea de producție Roquette Frères pentru substanță activă va fi retrasă din licențele UE prin procedura adecvată de modificare până în februarie 2010.