

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI
V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo účinnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
Rakúsko	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Viedeň Rakúsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Belgicko	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgicko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Dánsko	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Dánsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Fínsko	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinski Fínsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Francúzsko	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Francúzsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Nemecko	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Nemecko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie

Grécko	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Grécko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Írsko	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Veľká Británia	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Taliansko	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 Taliansko 144 Rím Taliansko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Luxembursko	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgicko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Holandsko	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Holandsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Portugalsko	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugalsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie

Španielsko	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Španielsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Švédsko	Baxter AB Box 63 16494 Kista Švédsko	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie
Veľká Británia	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Veľká Británia	Extraneal	Ikodextrín 7,5%	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Na intraperitoneálne použitie

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU EXTRANEAL

Úvod

Extraneal je izotonický roztok 7,5 % ikodextrínu. Liek tiež obsahuje účinné zložky laktát sodný, chlorid sodný, chlorid vápenatý a chlorid horečnatý. Liek je dostupný vo forme sterilného roztoku vo vreckách s objemom 1,5 l, 2 l a 2,5 l a je určený na peritoneálnu dialýzu.

Liek Extraneal sa odporúča podávať raz denne ako náhradu za jednu výmenu glukózy v rámci režimu kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýzy (ďalej len „CAPD“) alebo automatizovanej peritoneálnej dialýzy (ďalej len „APD“) pri liečbe chronického zlyhávania obličiek, najmä v prípade pacientov, ktorí stratili schopnosť ultrafiltrácie glukózových roztokov, pretože u takýchto pacientov sa môže predĺžiť čas liečby pomocou CAPD.

V dôsledku zvýšeného výskytu pozorovaných prípadov aseptickkej peritonitídy (ďalej len „AP“) v roku 2002 a opäť v roku 2007 poverila spoločnosť Baxter referenčný členský štát (Spojené kráľovstvo), aby upravil povolenie na uvedenie lieku na trh tak, aby bol v špecifikácii lieku zahrnutý peptidoglykánový test. Preto bola predložená žiadosť o úpravu, aby sa aktualizovala špecifikácia finálneho produktu s uvedením peptidoglykánového testu. Predtým toto obmedzenie nebolo súčasťou špecifikácie finálneho produktu.

Referenčný členský štát, Spojené kráľovstvo, jasne zdôraznil obmedzenia spojené s navrhnutou metódou ako výrazne necitlivou na kontrolu hladiny peptidoglykánov (ďalej len „PG“) vo finálnom produkte, pričom vzal do úvahy, že navrhnutý limit pre PG vo finálnom produkte je vyšší ako hladina toxínov pozorovaná v skupine s aseptickou peritonitídou v roku 2007. Holandsko upozornilo na konci postupu Spojené kráľovstvo na to, že existuje citlivejšia verzia metódy SLP (SLP-HS), pomocou ktorej by sa vo finálnom produkte mohli zistiť hladiny PG už od 0,5 ng/ml. Holandsko tiež požadovalo zdokonalenie výrobného procesu účinnej látky (ikodextrín), aby sa v budúcnosti obmedzila možná kontaminácia peptidoglykánmi a súvisiaci výskyt sterilnej peritonitídy. Obidve otázky sa považovali za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie a boli podkladom pre začatie sporného konania.

Keďže Holandsko na základe návrhu rozhodnutia referenčného členského štátu dňa 9. júla 2009 nedospelo k dohode, konanie bolo postúpené výboru CHMP v súlade s postupom uvedeným v článku 6 ods. 12 a dňa 23. júla 2009 sa začalo sporné konanie prijatím zoznamu otázok výboru CHMP, na ktoré mali odpovedať držiteľia povolenia na uvedenie na trh.

Otázky kvality

Z prieskumu vyplynulo, že prítomnosť zvýšených hladín peptidoglykánov (PG) v šaržiach lieku Extraneal je spojená so správami o výskyte aseptickkej peritonitídy. Všetky šarže obsahovali ikodextrínový materiál dodaný rovnakým výrobcom. Peptidoglykány pochádzajú z rozpadu bunkovej steny termofilných grampozitívnych baktérií, ktoré sa bežne nachádzajú v maltodextríne, deriváte kukuričného škrobu, ktorý sa používa ako surovina na výrobu ikodextrínu.

Navrhnutá metóda analýzy na určenie hladiny peptidoglykánov (PG) vo finálnom produkte sa vyhodnotila pomocou metódy Wako Silk Worm Larvae Plasma (SLP). Dospelo sa k záveru, že touto metódou analýzy sa nedá zistiť hladina PG presne, správne a dôkladne, a preto nepodporuje navrhnutý limit vo finálnom produkte. Presnejšia kontrola hladiny PG vo finálnom produkte sa dá dosiahnuť kontrolovaním účinnej látky. V minulosti príčina peritonitídy spôsobenej peptidoglykánmi vždy súvisela s kontaminovanou účinnou látkou. Bolo teda pravdepodobné, že kontroly účinnej látky obmedzia výskyt peritonitídy a zabezpečia lepšiu kontrolu finálneho produktu. Zmena týkajúca sa uvedenia limitu pre PG vo finálnom produkte sa považovala za prospešnú vzhľadom na možnosť neočakávaného zvýšenia hladiny PG vo finálnom produkte.

Limit, ktorý navrhol žiadateľ, je vyšší ako hladina PG, o ktorej sa v roku 2007 zistilo, že je spojená so skupinou AP, a preto sa klinicky dokázalo, že tento limit navrhnutý pre špecifikáciu finálneho produktu je príliš vysoký. Bolo jasné, že je dostupná citlivejšia analytická metóda, t. j. test Wako High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma alebo (SLP-HS). Touto metódou sa dajú zistiť menšie množstvá PG (t. j. 0,5 ng/ml) vo finálnom produkte. Žiadateľ bol preto požiadaný, aby pomocou tejto lepšej metódy určil prijateľné limity pre PG.

Spoločnosť Baxter schválila stanovenie užšieho limitu špecifikácie pre PG vo finálnom produkte spolu s nižším limitom pre PG v účinnej látke, čo umožní zabezpečiť primeranú bezpečnostnú toleranciu pre pacientov. Nová metóda SLP-HS sa zavedie do konca decembra 2009.

Navrhnutý limit pre peptidoglykány v účinnej látke sa vzhľadom na okolnosti považoval za prijateľný až do konca roka. Zodpovedá limitu kvantifikácie súčasného testu SLP. Predpokladá sa, že hladiny peptidoglykánov v lieku sú nepriamo kontrolované a v súčasnosti sa tiež zdá, že jediným zdrojom tejto kontaminácie je účinná látka. Na to, aby sa však vylúčila kontaminácia peptidoglykánmi z iných zdrojov ako API, sa takisto hladiny PG majú v lieku udržiavať na najnižšej možnej úrovni.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa tiež zaviazal, že do konca roka uskutoční citlivejší test SLP-HS na lepšiu kontrolu kvality účinnej látky a finálneho produktu. Mal by sa uznať limit pre peptidoglykány v lieku, ktorý sa z chemicko-farmaceutického a toxikologického hľadiska považuje za dostatočne nízky.

Keďže na jednom z výrobných miest, ktoré sú v súčasnosti schválené, nebolo možné v krátkom čase zlepšiť výrobný proces účinnej látky, toto miesto bude vyradené pre európsky trh do konca roka a globálne do konca nasledujúceho roka. Táto otázka sa vyriešila z chemicko-farmaceutického hľadiska. Avšak vzhľadom na zníženie rizika určených zmierňujúcich opatrení: držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí vyvinúť čo najväčšie úsilie na minimalizáciu problémov s dostupnosťou. Nesplniť potreby pacienta je neprijateľné. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal vyvinúť čo najväčšie úsilie na aktualizáciu a zlepšenie výroby, aby sa zabránilo nedostatku lieku na trhu.

Celkový záver je, že plán, ktorý navrhla spoločnosť Baxter, je prijateľný. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, že včas zavedie citlivejší test a prestane používať účinnú látku z výrobného miesta, kde sa výrobný proces nedá zlepšiť.

V čase vydania stanoviska výboru CHMP ostali nevyriešené menej dôležité otázky týkajúce sa kvality, ktoré nemajú žiadny vplyv na pomer prínosu a rizika produktu. Žiadateľ predložil list so záväzkom a zaviazal sa problém vyriešiť v schválenom časovom rámci ako opatrenie v nadväznosti na vydané stanovisko.

PRÍLOHA III

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A
PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Platný Súhrn charakteristických vlastností lieku, Označenie obalu a Písomná informácia pre používateľov sú konečné verzie, ktoré sa dosiahli počas procedúry Koordinačnej skupiny.

PRÍLOHA IV
PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Príslušné vnútroštátne orgány koordinované referenčným členským štátom zabezpečia, aby držitelia povolenia na uvedenie na trh v určenom časovom rámci splnili tieto podmienky týkajúce sa aspektov kvality:

- zmeny vykonané s cieľom pridať medzi špecifikácie aktívnej látky (API) a finálneho produktu novú metódu SLP-HS sa musia predložiť najneskôr do konca decembra 2009,
- výrobné miesto spoločnosti Roquette Frères pre výrobu účinnej látky sa do februára 2010 príslušným postupom zmeny vyradí zo zoznamu povolení EÚ.