

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Avstrija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Belgija	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Danska	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Danska	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Finska	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinski Finska	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Francija	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Francija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Nemčija	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Nemčija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo

Grčija	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Grčija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Irska	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Anglija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Italija	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Luksemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Nizozemska	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Nizozemska	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Portugalska	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugalska	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo

Španija	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Španija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Švedska	Baxter AB Box 63 16494 Kista Švedska	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo
Anglija	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Anglija	Extraneal	Ikodekstrin 7.5%	Raztopina za peritonealno dializo	za intraperitonealno uporabo

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA EXTRANEAL

Uvod

Zdravilo Extraneal je izotonična raztopina, ki vsebuje 7,5 % ikodekstrina. Zdravilo vsebuje zdravilne učinkovine natrijev laktat, natrijev klorid, kalcijev klorid in magnezijev klorid. Na voljo je kot sterilna raztopina v vrečkah po 1,5, 2,0 in 2,5 litra in je namenjeno peritonealni dializi.

Zdravilo Extraneal se priporoča kot nadomestek za eno glukožno izmenjavo enkrat na dan v okviru kontinuirane ambulantne peritonealne dialize (CAPD) ali avtomatizirane peritonealne dialize (APD) za zdravljenje kroničnega ledvičnega popuščanja, še posebej pri bolnikih, ki so izgubili sposobnost ultrafiltracije z glukoznimi raztopinami, ker lahko pri takšnih bolnikih podaljša čas zdravljenja s CAPD.

Družba Baxter se je po povečanju števila prijavljenih primerov aseptičnega peritonitisa (AP) v letu 2002 in nato v letu 2007 zavezala referenčni državi članici (Združenemu kraljestvu), da bo spremenila dovoljenje za promet z zdravilom z vključitvijo preskusa za peptidoglikan v specifikacijo zdravila. Družba je predložila vlogo za spremembo, s katero bi v specifikacijo končnega zdravila vključili preskus za peptidoglikan. Prej te mejne vrednosti ni bilo v specifikaciji končnega zdravila.

Združeno kraljestvo je kot referenčna država članica izpostavilo omejitve predlagane metode, in sicer da premajhna občutljivost ne omogoča zadostnega nadzora ravni peptidoglikanov (PG) v končnem zdravilu, saj je predlagana mejna vrednost PG v končnem zdravilu višja od ravni toksina, ki je bila zabeležena v gruči primerov AP leta 2007. Nizozemska je Združeno kraljestvo proti koncu postopka opozorila na občutljivejšo različico metode s plazmo ličinke sviloprejke Wako SLP (SLP-HS), ki lahko v končnem zdravilu zazna ravni PG do koncentracije 0,5 ng/ml. Poleg tega je Nizozemska zahtevala izboljšanje postopka izdelave zdravilne učinkovine (ikodekstrina), da bi omejili morebitno naknadno kontaminacijo s peptidoglikani in s tem povezan pojav sterilnega peritonitisa. Obe vprašanji sta se šteli za možni resni tveganji za javno zdravje ter za osnovo za sprožitev napotitvenega postopka.

Ker do 9. julija 2009 z Nizozemsko ni bil dosežen dogovor o osnutku odločitve referenčne države članice, je bil postopek napoten na CHMP v skladu s členom 6(12), napotitveni postopek pa se je začel 23. julija 2009 s sprejetjem seznama vprašanj CHMP, na katera mora odgovoriti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Vprašanja glede kakovosti

Raziskave so pokazale prisotnost zvišanih ravni peptidoglikanov (PG) v serijah zdravila Extraneal, ki so bile povezane s poročili aseptičnega peritonitisa. V vseh serijah je ikodekstrin dobavil isti izdelovalec. Peptidoglikani se sprostijo pri uničenju celične stene termofilnih grampozitivnih bakterij, ki jih pogosto najdemo v maltodekstrinu, derivatu koruznega škroba, ki se uporablja kot surovina za izdelavo ikodekstrina.

Ovrednotena je bila predlagana metoda analize za določitev ravni peptidoglikanov (PG) v končnem zdravilu z uporabo metode s plazmo ličinke sviloprejke Wako (SLP). Ugotovljeno je bilo, da analizna metoda ne more zaznati ravni PG točno, natančno in ponovljivo, zaradi česar ne podpira predlagane mejne vrednosti v končnem zdravilu. Strožji nadzor nad PG v končnem zdravilu se lahko zagotovi z nadzorom zdravilne učinkovine. Zgodovinsko gledano je bil vzrok s PG inducirane peritonitisa vedno kontaminirana zdravilna učinkovina. Nadzor zdravilne učinkovine bo torej verjetno omejil pojavljanje peritonitisa ter zagotovil boljši nadzor nad končnim zdravilom. Sprememba, s katero bi vključili mejno vrednost za PG v končnem zdravilu, se šteje za koristno ob upoštevanju možnosti nepričakanega zvišanja PG v končnem zdravilu.

Mejna vrednost, ki jo je predlagal predlagatelj, je bila višja od ravni PG, ugotovljene v povezavi z gručo AP leta 2007, zato obstajajo klinični dokazi, da je predlagana mejna vrednost za specifikacijo končnega zdravila previsoka. Izkazalo se je, da je na voljo občutljivejša analizna metoda, tj. test s plazmo ličinke sviloprejke Wako oz. SLP-HS. Ta metoda lahko zazna manjše količine PG (tj. 0,5 ng/ml) v končnem zdravilu. Predlagatelj je bil zato naprošen, da z izboljšano metodo določi sprejemljive mejne vrednosti za PG.

Družba Baxter se je strinjala z določitvijo strožje specifikacijske mejne vrednosti za PG v končnem zdravilu ter nižje mejne vrednosti za PG v zdravilni učinkovini, da se zagotovijo primerne varnostne meje za bolnike. Poleg tega bo nova metoda SLP-HS uvedena do konca decembra 2009.

Glede na okoliščine se je predlagana mejna vrednost za peptidoglikane v zdravilni učinkovini štela za sprejemljivo do konca leta. Ustreza mejni vrednosti kvantifikacije trenutnega testa SLP. Pričakuje se, da so ravni peptidoglikanov v zdravilu posredno nadzorovane ter da je zdravilna učinkovina trenutno očitno edini izvor te kontaminacije. Kljub temu je treba za izločitev kontaminacije s PG iz virov, ki niso zdravilna učinkovina, ravni peptidoglikanov nadzorovati na najnižji možni ravni tudi v zdravilu.

Poleg tega se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom obvezal, da bo do konca leta uvedel občutljivejši test SLP-HS, s katerim bo možen boljši nadzor nad kakovostjo zdravilne učinkovine in končnega zdravila. Test bi moral omogočiti mejno vrednost peptidoglikanov v zdravilu, ki se šteje za dovolj nizko s kemijsko-farmaceutskega in toksikološkega vidika.

Ker poleg tega kratkoročno ni bilo mogoče izboljšati postopka izdelave zdravilne učinkovine v enem izmed trenutno odobrenih proizvodnih obratov, bo njegovo obratovanje prekinjeno do konca leta za evropski trg in do konca naslednjega leta za druge države. Vprašanje je bilo rešeno s kemijsko-farmaceutskega vidika. Kljub zmanjševanju tveganja z blažilnimi ukrepi mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom po najboljših močeh zmanjšati težave z razpoložljivostjo zdravila. Neizpolnjevanje potreb bolnikov je nesprejemljivo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po najboljših močeh povečati obseg izdelave, da ne bi prišlo do pomanjkanja.

Splošni zaključek je, da je predlagani načrt družbe Baxter sprejemljiv. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se strinja, da bo pravočasno uvedel občutljivejši test in da bo prenehal uporabljati zdravilne učinkovine iz proizvodnega obrata, kjer postopka izdelave ni bilo mogoče izboljšati.

V času priprave mnenja CHMP so obstajala manjša nerešena vprašanja glede kakovosti, ki ne vplivajo na razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo. Predlagatelj je predložil pismo o zavezi in se obvezal, da jih bo z naknadnim ukrepom po izdaji mnenja rešil v dogovorjenem roku.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni teksti Povzetka glavnih značilnosti zdravila, Označevanja in Navodila za uporabo so zadnje verzije, ki jih je sprejela Grupna koordinacijska procedura.

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih medsebojno usklajuje referenčna država članica, bodo zagotovili, da bodo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnili naslednje pogoje v zvezi z vidiki kakovosti v določenem časovnem okviru:

- Sprememba za uvedbo nove metode SLP-HS in omejitve za zdravilno učinkovino (API) in specifikacija končnega zdravila bodo predložene najkasneje do konca decembra 2009;
- Proizvodni obrat Roquette Frères za zdravilno učinkovino se z ustreznim postopkom za spremembo izbriše iz dovoljenj EU do februarja 2010.