

BILAGA I
FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Österrike	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Österrike	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Belgien	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgien	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Danmark	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Danmark	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Finland	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsingfors Finland	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Frankrike	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas Frankrike	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Tyskland	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleißheim Tyskland	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning

Grekland	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Grekland	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Irland	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Italien	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italien	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Luxemburg	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgien	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Nederländerna	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Nederländerna	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning

Spanien	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spanien	Extraneal	Icodextrina 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Sverige	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sverige	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning
Storbritannien	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Storbritannien	Extraneal	Icodextrin 7.5%	peritonealdialysvätska	Intraperitoneal användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV EXTRANEAL

Inledning

Extraneal är en isoton lösning innehållande 7,5 procent icodextrin. Övriga aktiva ingredienser i produkten är natriumlaktat, natriumklorid, kalciumklorid och magnesiumklorid. Produkten tillhandahålls som steril lösning i påsar om 1,5, 2,0 och 2,5 liter och är avsedd för peritonealdialys.

Extraneal rekommenderas som ersättning för ett byte dagligen av glukoslösning som en del av en kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) eller automatisk peritonealdialys (APD) för behandling av kronisk njursvikt, särskilt för patienter för vilka ultrafiltration med glukoslösning har gått förlorad. Genom detta kan tiden för CAPD-behandling förlängas för dessa patienter.

Efter att ett ökande antal fall av aseptisk peritonit (AP) rapporterats under 2002 och 2007 ansökte Baxter hos referensmedlemsstaten (Storbritannien) om ändring av godkännandet för försäljning så att ett peptidoglykantest ingår i läkemedlets produktbeskrivning. En ansökan om ändring lämnades in för att uppdatera den slutliga produktbeskrivningen genom att inkludera ett peptidoglykantest. Detta gränsvärde ingick inte tidigare i den slutliga produktbeskrivningen.

Storbritannien har i egenskap av referensmedlemsstat betonat begränsningarna med den föreslagna metoden, som man menar är för okänslig för att kontrollera peptidoglykanhalten i den slutliga produkten på ett meningsfullt sätt, med tanke på att det föreslagna gränsvärdet för peptidoglykan i den slutliga produkten var högre än den toxiska nivå som sågs i fallen av aseptisk peritonit 2007. Nederländerna uppmärksammande i slutet av förfarandet Storbritannien på att det finns en känsligare SLP-metod (SLP-HS) som skulle kunna detektera peptidoglykanhalter på ner till 0,5 ng/ml i den slutliga produkten. Nederländerna krävde också att tillverkningsprocessen för den aktiva substansen (icodextrin) skulle förbättras för att begränsa eventuell framtida kontaminering med peptidoglykaner och därmed sammanhängande steril peritonit. Båda frågorna ansågs utgöra potentiellt allvarliga risker för folkhälsan och var grunden till att man inledde hänskjutningsförfarandet.

Eftersom ingen överenskommelse om referensmedlemsstatens förslag till beslut hade uppnåtts med Nederländerna den 9 juli 2009 hänsköts förfarandet till CHMP enligt artikel 6.12. Hänskjutningsförfarandet inleddes den 23 juli 2009 då en frågelista från CHMP antogs vilken skulle besvaras av innehavarna av godkännandet för försäljning.

Kvalitetsproblem

Undersökningar visade på ett samband mellan förhöjda nivåer av peptidoglykan (PG) i Extraneal-batcher och rapporterna om aseptisk peritonit. I alla batcher användes icodextrin från samma tillverkare. Peptidoglykaner bildas vid nedbrytning av cellväggen hos termofila grampositiva bakterier som är vanliga i maltodextrin, ett majsstärkelsederivat som används som råmaterial vid tillverkningen av icodextrin.

Den föreslagna analysmetoden för att bestämma nivån av peptidoglykaner i den slutliga produkten med hjälp av SLP-metoden från Wako (Silk Worm Larvae Plasma) har utvärderats. Man kom fram till att analysmetoden inte kunde detektera PG-nivåerna på ett exakt, noggrant och konsekvent sätt och därför inte kan ligga till grund för det föreslagna gränsvärdet i den slutliga produkten. Noggrannare kontroll av PG i den slutliga produkten kan erhållas genom att man kontrollerar den aktiva substansen. Orsaken till PG-inducerad peritonit har historiskt sett alltid stått i samband med kontaminering av den aktiva substansen. Genom att kontrollera den aktiva substansen skulle man därför troligen begränsa antalet fall av peritonit och garantera en bättre kontroll av den slutliga produkten. Ändringen som innebar att inkludera ett gränsvärde för PG i den slutliga produkten ansågs vara fördelaktig med tanke på möjligheten till en oväntad höjning av PG i den slutliga produkten.

Det gränsvärde som föreslogs av den sökande var högre än den PG-halt som ansågs ha samband med fallen av aseptisk peritonit 2007, och därmed fanns klinisk evidens på att det föreslagna gränsvärdet för den slutliga produkten var för högt. Det har visat sig att en känsligare analysmetod finns, nämligen SLP-HS från Wako (High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma-analysis). Metoden kan detektera mindre mängder PG (0,5 ng/ml) i den slutliga produkten. Den sökande ombads därför att fastställa godtagbara gränsvärden för PG med den känsligare metoden.

Baxter accepterade att fastställa lägre gränsvärde för PG i den slutliga produkten samt lägre gränsvärde för PG i den aktiva substansen för att uppnå tillräckliga säkerhetsmarginaler för patienterna. Den nya SLP-HS-metoden kommer dessutom att införas i slutet av december 2009.

Med tanke på omständigheterna ansågs det föreslagna gränsvärdet för peptidoglykaner i den aktiva substansen vara godtagbart fram till årets slut. Det överensstämmer med den maximala kvantitet som gäller i nuvarande SLP-test. Man antar därmed att halten av peptidoglykaner i läkemedlet kontrolleras indirekt, och att den aktiva substansen för närvarande verkar vara den enda källan till denna typ av kontaminering. Trots det ska peptidoglykanhalten hållas på lägsta möjliga nivå även i läkemedelsprodukten för att utesluta kontaminering av PG från andra källor än API (aktiv produktionsrediens).

Innehavaren av godkännandet för försäljning åtog sig också att införa den känsligare SLP-HS-analysen före årets utgång för att bättre kontrollera kvaliteten hos den aktiva substansen och den slutliga produkten. Detta bör tillåta användning av ett gränsvärde för peptidoglykaner i läkemedlet som är tillräckligt lågt ur kemisk-farmaceutisk och toxikologisk synvinkel.

Eftersom det inte varit möjligt att med så kort varsel förbättra tillverkningsprocessen för den aktiva substansen i en av de för närvarande godkända tillverkningsenheterna, kommer dessutom denna enhet att stängas vid årets slut för den europeiska marknaden och för den globala marknaden i slutet av nästa år. Problemet har lösts ur kemisk-farmaceutisk synvinkel. Samtidigt som man uppnår en lägre risk genom dessa åtgärder, måste dock innehavaren av godkännandet för försäljning göra allt för att minimera problem med tillgängligheten. Patientbehov som inte uppfylls kan inte accepteras. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska göra sitt yttersta för att uppgradera produktionen och förhindra att brist uppstår.

Den sammantagna slutsatsen är att den plan som föreslås av Baxter kan godkännas. Innehavaren av godkännandet för försäljning har gått med på att införa den känsligare analysen så snart som möjligt och att upphöra med användning av den aktiva substansen från den tillverkningsenhet där man inte kunnat förbättra tillverkningsprocessen.

Vid tiden för CHMP:s yttrande kvarstod några mindre kvalitetsfrågor olösta, vilka dock inte påverkar förhållandet mellan nytta och risk för produkten. Den sökande har lämnat in en ansvarsförbindelse och åtagit sig att lösa frågorna genom uppföljningsåtgärder efter yttrandet, inom en överenskommen tidsram.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

De gällande versionerna av produktresumé, märkning och bipacksedel är de finala versionerna som godkänts under koordinationsproceduren.

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

De nationella behöriga myndigheterna, under samordning av referensmedlemsstaten, ska se till att följande villkor rörande kvalitetsaspekter uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning inom den angivna tidsramen:

- Ändringar för att lägga till den nya SLP-HS-metoden och gränsvärden för den aktiva substansen och slutliga produktbeskrivningar kommer att läggas fram senast före utgången av december 2009.
- Tillståndet för tillverkningsenheten Roquette Frères för den aktiva substansen kommer att dras in genom ett lämpligt ändringsförfarande senast februari 2010.