

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Baxter Vertriebs GmbH Landstraße Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Áustria	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Bélgica	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Bélgica	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Dinamarca	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Dinamarca	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Finlândia	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finlândia	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
França	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas França	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Alemanha	Baxter Deutschland GmbH Edissonstrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Alemanha	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Grécia	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Grécia	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal

Irlanda	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE Reino Unido	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Itália	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Itália	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Luxemburgo	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Bélgica	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Holanda	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht Holanda	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Espanha	Baxter S.L Polígono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Espanha	Extraneal	Icodextrinaa 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
Suécia	Baxter AB Box 63 16494 Kista Suécia	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal

Reino Unido	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE Reino Unido	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solução para diálise peritoneal	Via intraperitoneal
-------------	--	-----------	------------------	---------------------------------	---------------------

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS APRESENTADAS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE EXTRANEAL

Introdução

O Extraneal é uma solução isotónica de icodextrina numa concentração de 7,5 %. O medicamento também contém como ingredientes activos lactato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de cálcio e cloreto de magnésio. O medicamento é apresentado sob a forma de uma solução estéril em sacos de 1,5, 2,0 e 2,5 litros e destina-se à diálise peritoneal.

O Extraneal está recomendado uma vez por dia para a substituição de uma única troca de glucose, como parte do programa de diálise peritoneal contínua ambulatória (DPCA) ou diálise peritoneal automática (DPA) para o tratamento da insuficiência renal crónica, particularmente em doentes que tenham perdido ultrafiltração com soluções de glucose, uma vez que esta solução pode prolongar o período de tempo da terapêutica de DPCA nestes doentes.

Após a ocorrência de um aumento do número de casos notificados de Peritonite Asséptica (PA) em 2002 e, posteriormente, em 2007, a Baxter comprometeu-se com o Estado-Membro de Referência (Reino Unido) a alterar a autorização de introdução no mercado, de modo a incluir um teste de medição de peptidoglicanos na especificação do medicamento. Assim, foi apresentado um pedido de alteração visando a actualização da especificação do medicamento final através da inclusão do teste de medição de peptidoglicanos. Anteriormente, este limite não fazia parte da especificação do medicamento final.

O Reino Unido, na sua qualidade de Estado-Membro de Referência (EMR), sublinhou claramente as limitações associadas ao método proposto, que não terá sensibilidade para controlar o nível de peptidoglicanos (PG) no medicamento final de uma forma significativa, tendo em conta que o limite de PG proposto para o medicamento final era superior ao nível de toxina observado no conjunto de casos de PA que ocorreram em 2007. Perto do final do procedimento, os Países Baixos informaram o Reino Unido sobre a existência de uma versão mais sensível do método SLP (o método SLP-HS) que seria capaz de detectar níveis de PG até uma concentração mínima de 0,5 ng/ml no medicamento final. Além disso, os Países Baixos solicitaram que o processo de fabrico da substância activa (icodextrina) fosse melhorado, a fim de reduzir a possibilidade de contaminações futuras com peptidoglicanos e a ocorrência associada de peritonite estéril. Ambas as questões foram consideradas como potenciais riscos graves para a saúde pública e constituíram o fundamento para desencadear o procedimento de arbitragem.

Dado que a 9 de Julho de 2009 ainda não se tinha chegado a um acordo com os Países Baixos relativamente ao projecto de decisão do EMR, o assunto foi remetido para o CHMP, nos termos do n.º 12 do artigo 6.º, tendo-se iniciado o procedimento de arbitragem em 23 de Julho de 2009 com a adopção de uma Lista de Perguntas do CHMP dirigidas aos titulares da AIM.

Questões de qualidade

A investigação revelou que a presença de níveis elevados de peptidoglicano (PG) nos lotes do medicamento Extraneal estava associada aos casos de peritonite asséptica. Todos os lotes continham icodextrina fornecida pelo mesmo fabricante. Os peptidoglicanos formam-se a partir da degradação da parede celular de bactérias Gram-positivas termófilas que normalmente se encontram na maltodextrina, um derivado do amido de milho que é utilizado como matéria-prima para o fabrico de icodextrina.

Avaliou-se o método de análise proposto para determinar o nível de peptidoglicanos (PG) no medicamento final, que consiste na utilização do método plasma de larva de bicho-da-seda (SLP, do inglês Silk Worm Larvae Plasma) da Wako.

Concluiu-se que o método de análise não permitia detectar o nível de PG de uma forma precisa, correcta e coerente e que, por conseguinte, não assegura o limite proposto para o medicamento final. É possível obter um controlo mais rigoroso da presença de PG no medicamento final através do controlo da substância activa. Historicamente, a causa de peritonite induzida por PG sempre esteve associada à contaminação da substância activa. Logo, seria provável que o controlo da substância activa limitasse a ocorrência de peritonite e garantisse um melhor controlo do medicamento final. A alteração visando incluir um limite relativo a PG no medicamento final foi considerada benéfica, tendo em conta a possibilidade de um aumento inesperado de PG no medicamento final.

O limite proposto pelo requerente era superior ao nível de PG que se observou estar associado ao conjunto de casos de PA que ocorreram em 2007, pelo que existia evidência clínica para sustentar que o limite proposto para a especificação do produto final era demasiado elevado. Tornou-se evidente que se encontra disponível um método analítico mais sensível, i.e. o teste de alta sensibilidade do plasma de larva de bicho-da-seda (High Sensitivity Silk Worm Larvae Plasma – SLP-HS) da Wako. Este método permite detectar quantidades inferiores de PG (i.e. 0,5 ng/ml) no medicamento final. Por conseguinte, solicitou-se ao requerente que estabelecesse limites aceitáveis de PG usando o método melhorado.

A Baxter concordou em estabelecer um limite de PG mais restrito para a especificação no medicamento final, juntamente com um limite menor de PG na substância activa, para permitir margens de segurança adequadas para os doentes. Além disso, o novo método SLP-HS será implementado no final de Dezembro de 2009.

Tendo em conta as circunstâncias, o limite proposto para os peptidoglicanos na substância activa foi considerado aceitável até ao final do ano. Corresponde ao limite de quantificação do teste SLP actual. Espera-se que os níveis de peptidoglicano no medicamento sejam também controlados indirectamente, na medida em que a substância activa parece ser actualmente a única fonte desta contaminação. No entanto, para excluir a hipótese de contaminação com PG provenientes de outras fontes para além do ingrediente farmacêutico activo, os níveis de peptidoglicano deverão também ser controlados ao nível mais baixo possível no medicamento.

Além do mais, o titular da AIM comprometeu-se a implementar o ensaio SLP-HS que possui uma maior sensibilidade até ao final do ano, para melhorar o controlo da qualidade da substância activa e do medicamento final. Deverá permitir um limite de peptidoglicanos no medicamento que seja considerado suficientemente baixo de um ponto de vista toxicológico e químico-farmacêutico.

Além disso, uma vez que não foi possível melhorar a curto prazo o processo de fabrico da substância activa num dos locais de fabrico actualmente aprovados, esse local será excluído no final do ano no que respeita ao mercado europeu e, à escala mundial, no final do próximo ano. A questão foi resolvida do ponto de vista químico-farmacêutico. Contudo, no que se refere à redução do risco estabelecida por medidas de mitigação, o titular da AIM deverá envidar todos os esforços para minimizar problemas de disponibilidade. Não é aceitável que a procura não seja satisfeita. O titular da AIM deverá envidar todos os esforços para aumentar a produção e evitar a falta de medicamento.

A conclusão geral é que o plano proposto apresentado pela Baxter é aceitável. O titular da AIM concordou em implementar o teste mais sensível de uma forma atempada e em suspender a utilização da substância activa proveniente do local de fabrico onde o processo de fabrico não pôde ser melhorado.

À data do parecer do CHMP, existiam ainda questões de qualidade menores por resolver, que não têm qualquer impacto no perfil de Benefício/Risco do medicamento. O requerente entregou uma Carta de Compromisso de resolução destes problemas no quadro de uma medida de seguimento após a adopção do parecer, dentro de um prazo acordado.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento,
Rotulagem e Folheto Informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão garantir o cumprimento, por parte dos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, das seguintes condições ligadas às questões de qualidade:

- apresentação dos pedidos de alteração visando a inclusão do novo método SLP-HS e a alteração dos limites de PG na substância activa e nas especificações do medicamento final o mais tardar até finais de Dezembro de 2009;
- retirada da licença de fabrico da UE do local de fabrico Roquette Frères para a substância activa de, através do procedimento de alteração adequado, até Fevereiro de 2010.