



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. prosince 2011
EMA/CHMP/768789/2011 rev1
EMA/H/A-31/1290

Otázky a odpovědi týkající se endotoxinů v dialyzačních roztocích vyrobených ve výrobním závodě společnosti Baxter

Výsledky postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila šetření výrobních postupů ve výrobním závodě společnosti Baxter v Castlebaru (Irsko). Šetření bylo provedeno poté, co v prosinci 2010 byly v dialyzačních přípravcích vyrobených v tomto závodě zjištěny endotoxiny. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k doporučením, která zajistí dostatečné zásobování trhu EU těmito dialyzačními roztoky a současně zavedení opatření v závodě v Castlebaru, která umožní výrobu roztoků bez kontaminace endotoxiny.

Které přípravky jsou přezkumem dotčeny?

Mezi přípravky dotčené tímto přezkumem patří některé dialyzační roztoky vyrobené v závodě společnosti Baxter v Castlebaru, například roztoky pro peritoneální dialýzu Dianeal, Extraneal a Nutrineal; roztoky pro hemodialýzu Monosol a roztok chloridu sodného.

Dialyzační roztoky se používají u pacientů s onemocněním ledvin, aby napomáhaly čistit krev od odpadních látek (např. moči).

Jaká jsou rizika expozice endotoxinům?

Endotoxiny jsou škodlivé látky (toxiny), které se uvolňují z bakterií po jejich smrti. Jestliže pacient dostane lék, který obsahuje endotoxiny, existuje riziko, že imunitní systém, obranný mechanismus těla, proti těmto endotoxinům zasáhne a vznikne zánět. Endotoxiny v roztocích používaných k peritoneální dialýze mohou způsobit především aseptickou peritonitidu, což je zánět pobřišnice, který může ovlivnit způsob, jakým zde probíhá filtrace krve. Mezi příznaky aseptické peritonitidy jsou zakalená tekutina (voda v odpadním sáčku), bolest břicha, nauzea (pocit nevolnosti), zvracení a někdy horečku. Aseptická peritonitida může u pacienta znemožnit provádění dialýzy až do vyléčení zánětu.



Jaké jsou důvody pro toto šetření?

Agentura EMA byla informována o přítomnosti endotoxinů v šaržích přípravků Dianeal, Extraneal a Nutrineal vyrobených v závodě v Castlebaru v prosinci 2010. V té době společnost identifikovala jako hlavní příčinu problému bakterie produkující endotoxiny ve dvou nádržích a tyto nádrže z výrobní linky odstranila. Také vyčistila ostatní nádrže a potrubí, které bylo součástí výroby.

I přes tato opatření byly endotoxiny i nadále zaznamenány v nových šaržích roztoků, které byly v závodě vyrobeny, což vedlo k ukončení výroby těchto roztoků v tomto závodě. Mělo se za to, že endotoxiny byly produkovány biofilmy (vrstvami bakterií, které se drží jedna vedle druhé), které velmi dobře odolávají čištění.

Protože nebyl k dispozici dostatek alternativních zdrojů dialyzačních roztoků, nemohl tehdy výbor CHMP stáhnout všechny dotčené přípravky ze závodu Castlebar. Výbor CHMP však směřoval ke snížení závislosti na závodě a v lednu 2011 vydal doporučení k používání přípravků dovážených ze čtyř výrobních míst mimo EU (v Kanadě, USA, Singapuru a Turecku). Všechny dotčené přípravky ze závodu Castlebar byly posléze postupně staženy v celé EU.

Výbor CHMP zahájil tento přezkum s cílem důkladně vyšetřit otázky týkající se endotoxinové kontaminace a vydat doporučení na ochranu veřejného zdraví a prevenci nedostatečného zásobování v budoucnu.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP dospěl k závěru, že hlavní příčinou přítomnosti endotoxinů u dotčených výrobních linek byla kombinace několika faktorů: nezjištěné trhliny v zařízení mohly umožnit růst bakterií, zatímco konstrukční uspořádání závodu a metody čištění mohly umožnit šíření kontaminace.

Výbor CHMP uvedl, že v závodě v Castlebaru jsou prováděna nápravná opatření, aby byla zajištěna další výroba dialyzačních roztoků bez kontaminace endotoxiny. Tato opatření zahrnují změny konstrukčního uspořádání závodu, nové režimy čištění a zavedení lepších metod testování. Irská agentura pro léčivé přípravky znovu provede inspekci závodu v říjnu 2011. Následně závod projde 12měsíčním „rekvalifikačním obdobím“, během něž bude závod pečlivě sledován, a přípravky budou podrobeny přísným zkouškám. Nápravná opatření prováděná v závodě v Castlebaru budou také uplatněna v dalších výrobních místech společnosti Baxter.

Jako součást budoucího plánu řízení rizik výbor přijal návrhy na období intenzivního sledování jakýchkoli hlášení aseptické peritonitidy během prvních měsíců prodeje nových přípravků ze závodu v Castlebaru.

Výbor CHMP také přijal strategii k zajištění dostatečného zásobování trhu EU těmito přípravky, aby se problém v budoucnosti neopakoval. Za tím účelem výbor CHMP již dříve, během šetření, přijal doporučení formálně zahrnout výrobní místa v Kanadě, USA, Turecku a Polsku do rozhodnutí o registraci přípravků v Evropě.

Jaká jsou doporučení pro pacienty a předepisující lékaře?

- Zdravotníci musí nadále u pacientů na dialýze sledovat jakékoli nežádoucí příhody včetně aseptické peritonitidy a ohlásit jakékoli podezřelé případy společnosti prostřednictvím formulářů hlášení, která zajistí společnost Baxter.

- Pacienti, kteří mají podezření na aseptickou peritonitidu nebo zaznamenají jakékoli relevantní příznaky (zakalenou tekutinu v odpadním sáčku po ukončení dialýzy, bolesti břicha, nauzeu, zvracení a horečku), musí kontaktovat svého lékaře.
- V případě jakýchkoli dotazů musí pacienti kontaktovat svého lékaře a probrat s ním svoji léčbu.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí dne 16. prosince 2011.