



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 Δεκεμβρίου 2011
EMA/CHMP/768789/2011 αναθ. 1
EMA/H/A-31/1290

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την παρουσία ενδοτοξινών σε διαλύματα κάθαρσης που παρασκευάζονται στη μονάδα παραγωγής του ομίλου Baxter

Αποτέλεσμα διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την έρευνα σχετικά με τις διαδικασίες παρασκευής στη μονάδα παραγωγής του ομίλου Baxter, στο Castlebar της Ιρλανδίας. Η έρευνα διεξήχθη ακολούθως του εντοπισμού, τον Δεκέμβριο του 2010, ενδοτοξινών σε διαλύματα κάθαρσης που παρασκευάστηκαν στη συγκεκριμένη μονάδα παραγωγής. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού έχει οριστικοποιήσει το περιεχόμενο των συστάσεων για τη διασφάλιση του επαρκούς εφοδιασμού της ΕΕ με τα συγκεκριμένα διαλύματα, ενώ λαμβάνονται μέτρα στο Castlebar ώστε να καταστεί δυνατή η παραγωγή διαλυμάτων κάθαρσης χωρίς ενδοτοξίνες.

Ποια προϊόντα επηρεάστηκαν από την επανεξέταση;

Τα προϊόντα που επηρεάστηκαν από την εν λόγω επανεξέταση είναι μερικά από τα διαλύματα κάθαρσης που παρασκευάζονται στη μονάδα παραγωγής του ομίλου Baxter στο Castlebar. Τα συγκεκριμένα διαλύματα είναι τα εξής: τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης Dianeal, Extraneal και Nutrineal, καθώς και τα διαλύματα Monosol και χλωριούχο νάτριο 9% για αιμοκάθαρση.

Τα διαλύματα κάθαρσης χορηγούνται σε ασθενείς με νεφρικά προβλήματα για την απομάκρυνση άχρηστων για τον οργανισμό ουσιών (όπως η ουρία) από το αίμα.

Ποιοι κίνδυνοι απορρέουν από την έκθεση σε ενδοτοξίνες;

Οι ενδοτοξίνες είναι επιβλαβείς ουσίες (τοξίνες) που παράγονται από νεκρά βακτήρια. Σε περίπτωση που ο ασθενής λάβει φάρμακο που περιέχει ενδοτοξίνες, ελλοχεύει κίνδυνος το ανοσοποιητικό σύστημα, ήτοι ο μηχανισμός άμυνας του οργανισμού, να αντιδράσει ενάντια στις ενδοτοξίνες και να προκαλέσει φλεγμονή. Ειδικότερα, οι ενδοτοξίνες σε διαλύματα που χρησιμοποιούνται στην περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να προκαλέσουν «άσηπτη περιτονίτιδα», μια φλεγμονή του περιτοναίου που μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο διήθησης του αίματος. Στα συμπτώματα της άσηπτης περιτονίτιδας περιλαμβάνονται το θολό



περιτοναϊκό έκπλυμα (το διάλυμα εντός του ασκού παροχέτευσης), το κοιλιακό άλγος, η ναυτία (αδιαθεσία), ο έμετος και ενίοτε ο πυρετός. Η άσηπτη περιτονίτιδα μπορεί να αναγκάσει τον ασθενή να διακόψει την κάθαρση έως ότου αποθεραπευτεί από αυτήν.

Ποιο είναι το ιστορικό της παρούσας έρευνας;

Τον Δεκέμβριο του 2010 γνωστοποιήθηκε στον Οργανισμό η παρουσία ενδοτοξινών σε παρτίδες των φαρμάκων Dianeal, Extraneal και Nutrineal που παρασκευάστηκαν στη μονάδα του Castlebar. Τότε, η εταιρεία προσδιόρισε ως γενεσιουργό αιτία του προβλήματος την παρουσία, σε δύο δεξαμενές, βακτηρίων τα οποία παράγουν ενδοτοξίνες και απέκλεισε τις δεξαμενές αυτές από τη γραμμή παραγωγής. Επίσης, προέβη σε καθαρισμό των υπόλοιπων δεξαμενών και σωληνώσεων που αποτελούν τμήματα της γραμμής παρασκευής.

Παρά τη λήψη των εν λόγω μέτρων, η ανίχνευση ενδοτοξινών στις νέες παρτίδες των διαλυμάτων που παρασκευάζονταν στη μονάδα συνεχίστηκε, με αποτέλεσμα τη διακοπή παρασκευής των συγκεκριμένων διαλυμάτων στην εν λόγω μονάδα. Επικράτησε η άποψη ότι οι ενδοτοξίνες ήταν προϊόν «βιομεμβρανών» (βακτήρια που προσκολλώνται μεταξύ τους σχηματίζοντας στρώματα), οι οποίες είναι πολύ ανθεκτικές στις διαδικασίες καθαρισμού.

Εξαιτίας της έλλειψης επαρκών εναλλακτικών εγκαταστάσεων παραγωγής για διαλύματα κάθαρσης, η CHMP δεν μπορούσε, εκείνη την περίοδο, να ανακαλέσει όλα τα μολυσμένα προϊόντα που παρήχθησαν στη μονάδα του Castlebar. Ωστόσο, για τη μείωση της εξάρτησης από τη συγκεκριμένη μονάδα παρασκευής, η επιτροπή προέβη τον Ιανουάριο του 2011 σε συστάσεις σχετικά με τη χρήση προϊόντων που εισάγονται από τέσσερεις εγκαταστάσεις παρασκευής εκτός ΕΕ (στον Καναδά, στις ΗΠΑ, στη Σιγκαπούρη και στην Τουρκία). Τελικά, όλα τα μολυσμένα προϊόντα που παρήχθησαν στο Castlebar ανακλήθηκαν σταδιακά σε όλη την ΕΕ.

Η CHMP ξεκίνησε την επανεξέταση με σκοπό τη διεξοδική διερεύνηση των ζητημάτων που σχετίζονται με τη μόλυνση λόγω ενδοτοξινών και τη διατύπωση συστάσεων προκειμένου να συμβάλλει στην προστασία της δημόσιας υγείας και στην αποφυγή μελλοντικής έλλειψης αποθεμάτων.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η γενεσιουργός αιτία της παρουσίας ενδοτοξινών στις προσβληθείσες γραμμές παρασκευής ήταν συνδυασμός παραγόντων, όπως, ενδεχομένως, ρωγμές στον εξοπλισμό οι οποίες δεν εντοπίστηκαν και προκάλεσαν την ανάπτυξη των βακτηρίων, αλλά στην εξάπλωση της μόλυνσης συνέβαλαν πιθανώς και ο σχεδιασμός της μονάδας παρασκευής καθώς και οι μέθοδοι καθαρισμού που χρησιμοποιήθηκαν.

Η CHMP επεσήμανε ότι στη μονάδα παραγωγής του Castlebar πραγματοποιούνται βελτιώσεις προκειμένου να διασφαλιστεί μελλοντικά η παραγωγή διαλυμάτων κάθαρσης χωρίς ενδοτοξίνες. Οι εν λόγω βελτιώσεις περιλαμβάνουν τροποποιήσεις στον σχεδιασμό της μονάδας, νέα συστήματα καθαρισμού και την εφαρμογή βελτιωμένων μεθόδων ελέγχου. Ο Οργανισμός Φαρμάκων της Ιρλανδίας θα επιθεωρήσει ξανά τη μονάδα παρασκευής τον Οκτώβριο του 2011, ενώ μετά την επιθεώρηση θα ακολουθήσει 12μηνη περίοδος επαναπιστοποίησης της καταλληλότητάς της, κατά τη διάρκεια της οποίας η μονάδα θα τελεί υπό προσεκτική παρακολούθηση, τα δε προϊόντα θα υποβάλλονται σε αυστηρό έλεγχο. Τα διορθωτικά μέτρα που θα εφαρμοστούν στο Castlebar θα εφαρμοστούν και στις υπόλοιπες μονάδες παρασκευής του ομίλου Baxter.

Ως μέρος του μελλοντικού σχεδίου για τη διαχείριση κινδύνων, η επιτροπή εξέδωσε προτάσεις για τον καθορισμό μιας χρονικής περιόδου εντατικής παρακολούθησης όλων των αναφορών άσηπτης

περιτονίτιδας κατά τους αρχικούς μήνες προώθησης των νέων προϊόντων που παράγονται στο CastleBar.

Επίσης, η επιτροπή θέσπισε μια στρατηγική προκειμένου να διασφαλιστεί η επάρκεια αποθεμάτων των προϊόντων στην ΕΕ και να αποφευχθούν προβλήματα εφοδιασμού που ενδέχεται να προκύψουν στο μέλλον. Για τη διευκόλυνση της υλοποίησης της εν λόγω στρατηγικής, η CHMP συνέστησε από την έναρξη της έρευνας την επίσημη συμπερίληψη των εγκαταστάσεων παραγωγής του Καναδά, των ΗΠΑ, της Τουρκίας και της Πολωνίας στις άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων στην Ευρώπη.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους;

- Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση για οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν, περιλαμβανομένης της άσηπτης περιτονίτιδας, και να αναφέρουν στον όμιλο Baxter οποιαδήποτε ύποπτα περιστατικά, χρησιμοποιώντας τα έντυπα αναφοράς που θα παρέχει ο ίδιος ο όμιλος.
- Οι ασθενείς που υποπετεύονται ότι προσβλήθηκαν από άσηπτη περιτονίτιδα ή παρατηρούν συναφή συμπτώματα (θολό περιτοναϊκό έκπλυμα στον ασκό παροχέτευσης στο τέλος της περιτοναϊκής κάθαρσης, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και πυρετό) πρέπει να επικοινωνούν με τον γιατρό τους.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνούν με τον γιατρό τους.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 16 Δεκεμβρίου 2011.