



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Pytania i odpowiedzi dotyczące endotoksyn w roztworach do dializ wytwarzanych w zakładzie produkcyjnym firmy Baxter

Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami

Komisja Europejska zakończyła dochodzenie dotyczące procesu produkcyjnego w zakładzie produkcyjnym firmy Baxter w Castlebar w Irlandii. Dochodzenie to było następstwem wykrycia, w grudniu 2010 r., endotoksyn w roztworach do dializ wytwarzanych w tym zakładzie produkcyjnym. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) sfinalizował zalecenia w celu zapewnienia dostatecznych dostaw tych roztworów do dializ w UE, natomiast w zakładzie w Castlebar wprowadza się środki w celu umożliwienia produkcji roztworów nie zawierających endotoksyn.

Jakich produktów dotyczy ponowna ocena?

Produktami, których dotyczy ta ocena są niektóre roztwory do dializ wytwarzane w zakładzie produkcyjnym firmy Baxter w Castlebar. Są to: roztwory do dializy otrzewnowej Dianeal, Extraneal i Nutrineal oraz Monosol i roztwór chlorku sodu do hemodializy.

Roztwory do dializ są stosowane u pacjentów z chorobami nerek w celu ułatwienia usunięcia niepotrzebnych substancji (takich jak mocznik) z krwi.

Jakie ryzyko wiąże się z ekspozycją na endotoksyny?

Endotoksyny są substancjami szkodliwymi (toksynami) uwalnianymi przez martwe bakterie. Jeśli pacjent otrzyma lek zawierający endotoksyny zachodzi ryzyko, że układ odpornościowy, siły obronne organizmu, zareaguje przeciwko tym endotoksynom i wywoła stan zapalny. W szczególności, endotoksyny w roztworach stosowanych do dializy otrzewnowej mogą wywołać aseptyczne zapalenie otrzewnej i stan zapalny jamy otrzewnowej, co może mieć zakłócać filtrowanie krwi. Objawami aseptycznego zapalenia otrzewnej są: mętny dializat (płyn wypływający do worka drenażowego), ból brzucha, nudności (mdłości), wymioty i niekiedy gorączka. Aseptyczne zapalenie otrzewnej może prowadzić do konieczności przerwania dializ przez pacjenta do czasu ustąpienia choroby.



Co doprowadziło do przeprowadzenia obecnego dochodzenia?

W grudniu 2010 r. Agencja została powiadomiona o obecności endotoksyn w seriach produktów Dianeal, Extraneal i Nutrineal wytwarzanych w zakładzie produkcyjnym w Castlebar. W tym czasie firma wykryła bakterię wytwarzającą endotoksyny w dwóch zbiornikach jako pierwotną przyczynę problemu i usunęła zbiorniki z linii produkcyjnej. Wyczyszczono także dwa inne zbiorniki i system rurociągów stanowiący część linii produkcyjnej.

Pomimo tych działań w nowych seriach roztworów wytwarzanych w zakładzie nadal wykrywano endotoksyny, co doprowadziło do zamknięcia produkcji tych roztworów w zakładzie. Uznano, że endotoksyny są wytwarzane przez materiał biologiczny (warstwy bakterii przylegające do siebie), który jest bardzo odporny na procesy oczyszczania.

W tamtym czasie, z uwagi na brak wystarczających alternatywnych źródeł roztworów do dializ, CHMP nie mógł odwołać wszystkich wadliwych produktów pochodzących z zakładu w Castlebar. Jednakże Komitet dążył do ograniczenia uzależnienia dostaw od tego zakładu produkcyjnego i w styczniu 2011 r. zalecił stosowanie produktów importowanych z czterech ośrodków wytwarzania spoza UE (w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Singapurze i Turcji). Ostatecznie wszystkie wadliwe produkty pochodzące z Castlebar zostały stopniowo odwołane na terenie UE.

CHMP rozpoczął obecną ocenę w celu pełnego zbadania kwestii związanych z zanieczyszczeniem endotoksynami i w celu ustalenia zaleceń mających pomóc w ochronie zdrowia publicznego i zapobieżeniu dalszym ograniczeniom dostaw.

Jakie są wnioski CHMP?

CHMP uznał, że pierwotną przyczyną obecności endotoksyn w wadliwych liniach produkcyjnych był splot różnych czynników: niewykryte pęknięcia sprzętu mogły umożliwić wzrost bakterii, natomiast plan zakładu i metody czyszczenia mogły umożliwić rozszerzenie się zanieczyszczenia.

CHMP zwrócili uwagę, że w zakładzie produkcyjnym w Castlebar wprowadzane są ulepszenia mające na celu zapewnienie dalszego wytwarzania roztworów wolnych od endotoksyn. Zalicza się tu zmiany w planie zakładu, nowe schematy czyszczenia i wprowadzenie ulepszonych metod kontroli. Irlandzka agencja leków przeprowadzi ponowną inspekcję zakładu w październiku 2011 r., po której nastąpi 12-miesięczny okres ponownej oceny zdatności zakładu, podczas którego zakład będzie dokładnie kontrolowany, a produkty poddane rygorystycznym testom kontrolnym. Środki naprawcze wprowadzane w Castlebar zostaną także zastosowane w innych zakładach produkcyjnych firmy Baxter.

Jako część przyszłego planu zarządzania ryzykiem Komitet przyjął propozycję wprowadzenia okresu intensywnego monitorowania wszelkich zgłoszeń aseptycznego zapalenia otrzewnej podczas pierwszych miesięcy po wprowadzeniu do obrotu nowych produktów wytwarzanych w Castlebar.

Komitet ustalił także strategię w celu zapewnienia odpowiednich dostaw produktów w UE w razie ponownego wystąpienia problemów w przyszłości. Aby to ułatwić CHMP już wcześniej, podczas trwania dochodzenia, wprowadził zalecenia w celu formalnego umieszczenia zakładów produkcyjnych w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Turcji i Polsce w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu w Europie.

Jakie są zalecenia dla pacjentów i lekarzy przepisujących lek?

- Specjaliści opieki zdrowotnej powinni kontynuować obserwację dializowanych pacjentów pod kątem występowania działań niepożądanych, w tym aseptycznego zapalenia otrzewnej i zgłaszać wszelkie podejrzane przypadki do firmy za pomocą formularzy zgłoszeniowych, które dostarczy firma Baxter.

- Pacjenci, którzy podejrzewają, że mają aseptyczne zapalenie otrzewnej lub zauważą jakiegokolwiek istotne objawy (mętny płyn wypływający do worka drenażowego pod koniec dializy, ból brzucha, nudności, wymioty i gorączka) powinni zgłosić się do lekarza.
- W razie wątpliwości pacjenci powinni poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 16 grudnia 2011 r.