



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2011. december 16.
EMA/CHMP/768789/2011 1. átdolg. kiadás
EMA/H/A-31/1290

Kérdések és válaszok a Baxter vállalat gyártóüzemében előállított dialízisoldatokban előforduló endotoxinokról

A módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében lefolytatott eljárás eredményei

Az Európai Gyógyszerügynökség befejezte a termelési folyamatokat érintő vizsgálatot a Baxter vállalatnak az írországi Castlebarban található gyártóüzemében. Az Ügynökség a vizsgálatot azt követően indította el, hogy 2010 decemberében endotoxinokat mutattak ki az üzemben előállított dialízisoldatokban. Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) véglegesítette ajánlásait, hogy ily módon biztosítsa a megfelelő dialízisoldat-ellátást az EU-ban, és egyidejűleg Castlebarban intézkedéseket foganatosított az endotoxinmentes oldatok előállításának biztosítására.

Mely termékeket érinti a felülvizsgálat?

A felülvizsgálat a Baxter vállalat castlebari gyártóüzemében előállított egyes dialízisoldatokra terjed ki. A következők tartoznak ide: a peritoneális dialízisre szolgáló Dianeal, Extraneal és Nutrineal oldatok; a hemodialízisre szolgáló Monosol, illetve nátrium-klorid oldat.

A dialízisoldatokat az orvosok a vesebetegek vérében található salakanyagok (pl. karbamid) kiürítésének elősegítésére alkalmazzák.

Milyen kockázatokkal jár az endotoxin-expozíció?

Az endotoxinok az elpusztult baktériumokból felszabaduló káros anyagok (toxinek). Ha a beteg endotoxinokat tartalmazó gyógyszert kap, fennáll a veszély, hogy a szervezet védekező mechanizmusa, vagyis az immunrendszer reagál az endotoxinokra, és gyulladást okoz. Ezen belül különösen a peritoneális dialízishez használt oldatokban előforduló endotoxinok hashártyagyulladást, ún. aszeptikus peritonitist okozhatnak, amely befolyásolhatja a hashártya vérszűrőképességét. Az aszeptikus peritonitisz tünetei többek között a következők: zavaros kifolyó dializáló folyadék (a gyűjtőzsákban felgyülemelő folyadék), hasi fájdalom, hányinger, hányás és néha láz. Az aszeptikus peritonitisz miatt a beteg a dialízis megszakítására kényszerülhet, amíg a hashártyagyulladás meg nem gyógyul.



Mi áll a jelenlegi vizsgálat hátterében?

Felhívták az Ügynökség figyelmét, hogy a castlebari üzemben 2010 decemberében előállított Dianeal, Extraneal és Nutrineal tételekben endotoxinok vannak jelen. Akkor a vállalat a probléma kiváltó okaként két tartályban felfedezett endotoxin-termelő baktériumokat jelölt meg, és ezeket a tartályokat eltávolította a gyártósorból. Egyben kitisztította a termelésben részt vevő többi tartályt és csővezetékét is.

A megtett lépések ellenére az endotoxinokat továbbra is ki lehetett mutatni az üzemben előállított új oldattételekben, emiatt leállították az oldatok gyártását az üzemben. Azt feltételezték, hogy az endotoxinokat ún. biofilmek (egymáshoz tapadó baktériumrétegek) termelik, amelyek rendkívül ellenállóak a tisztítási folyamatokkal szemben.

Mivel a dialízisoldatok beszerzésére csak kevés alternatív forrás állt rendelkezésre, a CHMP nem hívhatta vissza a castlebari üzemből származó valamennyi érintett terméket. A bizottság célja azonban az volt, hogy mérsékelje az üzemtől való függőséget, és 2011 januárjában ajánlásokat tett négy EU-n kívüli gyártóhelyről (Kanadából, az Egyesült Államokból, Szingapúrból és Törökországból) importált termékek használatára. Végül valamennyi érintett castlebari terméket fokozatosan visszahívtak az EU teljes területén.

A jelenlegi felülvizsgálatot a CHMP azért indította el, hogy teljes körűen megvizsgáljon az endotoxin szennyeződéssel kapcsolatos valamennyi kérdést, ajánlásokat tegyen a közegészség védelme érdekében, és megelőzze a jövőbeli ellátási hiányokat.

Milyen következtetéseket vont le a CHMP?

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az endotoxinok jelenlétét az érintett gyártósorokon több tényező együttes hatása okozta: a berendezésben keletkezett észrevétlen repedések lehetővé tették a baktériumok felszaporodását, az üzem kialakítása és az alkalmazott tisztítási módszerek pedig feltehetően elősegítették a szennyeződés terjedését.

A CHMP megjegyezte, hogy az endotoxinmentes dialízisoldatok jövőbeli előállításának biztosítása érdekében a castlebari üzemben lépéseket tesznek a helyzet javítására. Ide tartozik többek között az üzem kialakításának módosítása, valamint új tisztítási protokollok és fejlettebb tesztmódszerek bevezetése. Az ír gyógyszerügynökség 2011 októberében ismét ellenőrizni fogja az üzemet, amely ezt követően egy 12 hónapos ún. újraminősítési időszakon fog átesni, mialatt az üzemet gondosan figyelemmel fogják kísérni, a termékeket pedig szigorú vizsgálatoknak fogják alávetni. A Castlebarban végrehajtott korrekciós intézkedéseket a Baxter vállalat más gyártási helyein is alkalmazni fogják.

A jövőbeli kockázatkezelési terv részeként a bizottság elfogadta azokat a javaslatokat, amelyek a Castlebarból származó új termékek forgalomba hozatalának első hónapjaiban az aszeptikus peritonitisszel kapcsolatos valamennyi jelentős intenzív utánkövetését indítványozták.

Arra az esetre, ha a probléma újra előfordulna a jövőben, a bizottság egy stratégiát fogadott el a megfelelő termékellátás biztosítására az EU-ban. Ennek elősegítésére a CHMP a vizsgálatok folyamán korábban ajánlásokat tett arra, hogy a kanadai, egyesült államokbeli, török és lengyel gyártóhelyeket hivatalosan is belefoglalják a termékek európai forgalomba hozatali engedélyébe.

Melyek a bizottság ajánlásai a betegek és a gyógyszert felíró orvosok számára?

Az egészségügyi szakembereknek továbbra is figyelemmel kell kísérniük a dializált betegeknél jelentkező valamennyi nem kívánatos eseményt, többek között az aszeptikus peritonitist, és

jelenteniük kell a vállalat felé minden gyanús esetet a Baxter által biztosított jelentési nyomtatványok felhasználásával.

Azok a betegek, akik azt gyanítják, hogy aszeptikus peritonitiszük van, vagy bármilyen arra utaló tünetet észlelnek (zavaros kifolyó dializáló folyadék a gyűjtőzsákban a dialízis végén, hasi fájdalom, hányinger, hányás vagy láz), feltétlenül keressék fel orvosukat.

Bármilyen kérdés esetén a betegek forduljanak orvosukhoz a kezelés megbeszélése céljából.

Az Európai Bizottság 2011. december 16-án adta ki határozatát.