



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 de dezembro de 2011
EMA/CHMP/768789/2011 rev1
EMA/H/A-31/1290

Perguntas e respostas relativas às endotoxinas nas soluções de diálise produzidas na fábrica da Baxter

Resultado de um procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma investigação relativa aos processos de produção na fábrica da Baxter situada em Castlebar, na Irlanda. A investigação segue-se à deteção, em dezembro de 2010, de endotoxinas nas soluções de diálise produzidas nesta fábrica. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência elaborou recomendações que garantem o fornecimento adequado destas soluções de diálise na UE, enquanto são implementadas medidas em Castlebar que permitam a produção de soluções sem endotoxinas.

Quais os medicamentos abrangidos pela revisão?

Os medicamentos abrangidos por esta revisão são algumas das soluções de diálise produzidas na fábrica da Baxter em Castlebar. Estas incluem: soluções para diálise peritoneal Dianeal, Extraneal e Nutrineal; Monosol e uma solução de cloreto de sódio para hemodiálise.

As soluções de diálise são utilizadas em doentes com problemas renais, nos quais ajudam a eliminar substâncias residuais (como a ureia) do sangue.

Quais os riscos de exposição às endotoxinas?

As endotoxinas são substâncias nocivas (toxinas) libertadas de bactérias depois de terem morrido. Se um doente receber um medicamento que contenha endotoxinas, existe o risco de o sistema imunitário, o mecanismo de defesa do organismo, reagir contra as endotoxinas, causando inflamação. Mais especificamente, as endotoxinas em soluções utilizadas na diálise peritoneal podem causar “peritonite asséptica”, uma inflamação do peritонеu que pode afetar o modo como este filtra o sangue. Os sintomas da peritonite asséptica incluem efluente turvo (a solução no saco de drenagem), dor abdominal, náuseas (sensação de enjoo), vômitos e, por vezes, febre. A peritonite asséptica pode obrigar o doente a suspender a diálise até à sua resolução.



Qual é o contexto da investigação atual?

Em dezembro de 2010, a Agência foi informada da presença de endotoxinas em lotes de Dianeal, Extraneal e Nutrineal fabricados na fábrica de Castlebar. Na altura, a empresa identificou bactérias produtoras de endotoxinas em dois tanques como causa de base do problema, tendo removido os mesmos da linha de produção. Procedeu também à limpeza dos outros tanques e tubagens envolvidos na produção.

Apesar destas medidas, voltaram a ser detetadas endotoxinas em novos lotes de soluções produzidas na fábrica, o que levou à suspensão definitiva do fabrico destas soluções na fábrica. Considerou-se que as endotoxinas eram produzidas por “biopelículas” (camadas de bactérias que aderem umas às outras), as quais são extremamente resistentes aos processos de limpeza.

Devido à falta de fontes alternativas suficientes para soluções de diálise, não foi possível para o CHMP proceder à recolha de todos os medicamentos afetados da fábrica de Castlebar nessa ocasião. Contudo, o Comité empenhou-se em reduzir a dependência da fábrica e, nesse sentido, em janeiro de 2011, recomendou a utilização de medicamentos importados a partir de quatro locais de produção situados fora da UE (Canadá, EUA, Singapura e Turquia). Todos os medicamentos afetados produzidos em Castlebar acabaram por ser alvo de recolha por etapas em toda a UE.

O CHMP deu início à revisão atual com o propósito de investigar na íntegra os problemas relacionados com a contaminação por endotoxinas e fazer recomendações destinadas a ajudar a proteger a saúde pública e a prevenir futuras ruturas no fornecimento.

Quais foram as conclusões do CHMP?

O CHMP concluiu que a causa de base da presença de endotoxinas nas linhas de produção afetadas derivava de uma combinação de fatores: fissuras não detetadas no equipamento podem ter permitido o crescimento de bactérias, ao passo que o desenho da fábrica e os métodos de limpeza utilizados podem ter permitido que a contaminação se dispersasse.

O CHMP registou que estão a ser feitas melhorias na fábrica de Castlebar com o propósito de garantir a produção futura de soluções de diálise sem endotoxinas. Estas incluem melhorias no desenho da fábrica, novos regimes de limpeza e a introdução de métodos de ensaio melhorados. A fábrica voltará a ser inspecionada em outubro de 2011 pela agência de medicamentos irlandesa, seguindo-se um período de requalificação de 12 meses, em que a fábrica será cuidadosamente monitorizada e os medicamentos serão sujeitos a testes mais rigorosos. As medidas de correção a introduzir em Castlebar serão também aplicadas nas outras instalações de fabrico da Baxter.

No âmbito do futuro plano de gestão dos riscos, o Comité adotou propostas relativas a um período de monitorização intensa no que respeita a quaisquer notificações de peritonite asséptica durante os meses iniciais de comercialização de novos medicamentos de CastleBar.

O Comité adotou ainda uma estratégia destinada a garantir o fornecimento adequado de medicamentos na UE no caso da recorrência de problemas no futuro. Para facilitar isto, o CHMP já recomendara anteriormente, no decorrer da investigação, a inclusão formal dos locais de produção situados no Canadá, EUA, Turquia e Polónia nas Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos na Europa.

Quais são as recomendações para doentes e prescritores?

- Os profissionais de saúde devem continuar a monitorizar os doentes submetidos a diálise para a deteção de eventuais acontecimentos adversos, incluindo peritonite asséptica, e a notificar a

empresa de suspeitas de casos através dos formulários de notificações que serão fornecidos pela Baxter.

- Os doentes que suspeitem que sofrem de peritonite asséptica ou que constatem sintomas relevantes (efluente turvo no saco de drenagem no final da diálise, dor abdominal, náuseas, vômitos e febre) devem contactar o seu médico.
- Os doentes que tenham dúvidas devem contactar o seu médico para discutir o tratamento.

A decisão foi emitida pela Comissão Europeia em 16 de dezembro de 2011.