



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. decembra 2011
EMA/CHMP/768789/2011 rev. 1
EMA/H/A-31/1290

Otázky a odpovede o endotoxínoch v roztokoch na dialýzu vyrábaných vo výrobnom závode spoločnosti Baxter

Výsledok konania podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení

Európska agentúra pre lieky (EMA) uskutočnila prieskum výrobných procesov vo výrobnom závode spoločnosti Baxter v meste Castlebar, Írsko. Tento prieskum nasledoval po zistení prítomnosti endotoxínov v roztokoch na dialýzu vyrábaných v tomto závode v decembri 2010. Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMA spracoval odporúčania, aby sa zaistila dostatočná dodávka roztokov na dialýzu v EÚ, kým sa v Castlebare nezavedú také opatrenia, aby sa umožnila výroba roztokov neobsahujúcich endotoxíny.

Akých výrobkov sa táto kontrola týka?

Lieky, ktorých sa týka táto kontrola, sú niektoré roztoky na dialýzu vyrábané v závode spoločnosti Baxter v meste Castlebar. Patria sem: roztoky Dianeal, Extraneal a Nutrineal na peritoneálnu dialýzu; Monosol a hemodialyzačný roztok chloridu sodného.

Roztoky na dialýzu sa používajú u pacientov s problémami obličiek, ako pomoc pri odstránení odpadových látok (napr. močoviny) z krvi.

Aké sú riziká expozície endotoxínom?

Endotoxíny sú škodlivé látky (toxíny) uvoľňované z baktérií po ich odumretí. Ak pacient dostane liek, ktorý obsahuje endotoxíny, vzniká riziko, že imunitný systém, obranný mechanizmus tela, bude reagovať proti endotoxínom a spôsobí zápal. Najmä endotoxíny v roztokoch používaných na peritoneálnu dialýzu môžu vyvolať aseptickú peritonitídu, zápal pobrušnice, čo môže ovplyvniť spôsob filtrovania krvi. Symptómy aseptickkej peritonitídy zahŕňajú zakalený výtok (roztok v drenážnom vaku), bolesť brucha, nevoľnosť (pocit choroby), vracanie a niekedy horúčku. Aseptická peritonitída môže donútiť pacienta ukončiť dialýzu, až kým sa nedolieči.



Aké sú dôvody tohto preskúmania?

Agentúra bola informovaná o prítomnosti endotoxínov v šaržiach roztokov Dianeal, Extraneal a Nutrineal vyrábaných v závode v Castlebare v decembri 2010. Vtedy výrobca identifikoval baktérie produkujúce endotoxín vo dvoch nádržiach ako hlavnú príčinu problému a vyradil tieto nádrže z výrobných linky. Vyčistil aj iné nádrže a potrubie, ktoré je súčasťou výroby.

Napriek týmto opatreniam bola prítomnosť endotoxínov stanovená aj v nových šaržiach roztokov vyrábaných v závode, čo spôsobilo zastavenie ich výroby. Výrobca bol presvedčený, že endotoxíny sú produkované biofilmami (tenkými tesne na seba priliehajúcimi vrstvami baktérií), ktoré sú veľmi odolné voči postupom čistenia.

Kvôli nedostatku iných zdrojov dialytických roztokov by výbor CHMP v tej dobe nemohol stiahnuť všetky zasiahnuté lieky zo závodu v Castlebare. Výbor sa však snažil znížiť spoliehanie sa na tento závod a v januári 2011 vykonal odporúčania o používaní výrobkov dovážaných zo štyroch výrobných miest mimo EÚ (v Kanade, USA, Singapure a Turecku). Všetky zasiahnuté výrobky z Castlebare boli nakoniec stiahnuté z obehu v celej EÚ.

Výbor CHMP začal novú kontrolu, aby sa úplne preskúmali problémy súvisiace s kontamináciou endotoxínmi a spracoval odporúčania, aby pomohol chrániť verejné zdravie a zabránil budúcim nedostatkom v dodávke.

Aké sú závery výboru CHMP?

Výbor CHMP usúdil, že hlavnou príčinou prítomnosti endotoxínov v zasiahnutých výrobných linkách bola kombinácia faktorov: nezistené praskliny v zariadení zrejme umožnili rast baktérií, pričom dizajn výrobného zariadenia a používané čistiace metódy umožnili šírenie kontaminácie.

Výbor CHMP poznamenal, že v závode v Castlebare boli prijaté zlepšenia na zaistenie budúcej výroby roztokov na dialýzu neobsahujúcich endotoxíny. Patrili sem zmeny dizajnu výrobného zariadenia, nové čistiace režimy a zavedenie lepších testovacích metód. Írsky úrad pre lieky bude závod kontrolovať opäť v októbri 2011, a závod potom prejde 12-mesačným obdobím rekvalifikácie, kedy bude dôkladne sledovaný a lieky podstúpia prísne testovanie. Tieto nápravné opatrenia vykonávané v Castlebare sa použijú tiež na iných výrobných pracoviskách spoločnosti Baxter.

Ako súčasť budúceho plánu riadenia rizík výbor prijal návrhy pre obdobie intenzívneho sledovania všetkých správ o aseptickú peritonitídu počas prvých mesiacov predaja nových výrobkov z Castlebare.

Výbor prijal aj stratégiu na zaistenie dostatočnej dodávky výrobkov v EÚ, ak by sa v budúcnosti problémy opäť vyskytli. Kvôli uľahčeniu tejto situácie výbor CHMP už skôr počas skúmania vykonal odporúčania, aby sa do povolení na uvedenie liekov na trh v Európe formálne zahrnuli výrobné pracoviská v Kanade, USA, Turecku a Poľsku.

Aké sú odporúčania pre pacientov a predpisujúcich lekárov

- Lekári by mali pokračovať v sledovaní pacientov na dialýze z hľadiska výskytu nežiaducich udalostí vrátane aseptickú peritonitídy a hlásiť všetky podozrivé prípady spoločnosti pomocou formulárov hlásení, ktoré poskytne spoločnosť Baxter.
- Pacienti, ktorí majú podozrenie, že majú aseptickú peritonitídu, alebo si všimnú súvisiace príznaky (zakalený výtok v drenážnom vaku na konci dialýzy, bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a horúčka) by sa mali obrátiť na svojho lekára.

- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, by sa mali obrátiť na svojho lekára a prehodnotiť svoju liečbu.

Európska komisia vydala rozhodnutie 16. decembra 2011.