



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vprašanja in odgovori v zvezi z endotoksini v dializnih raztopinah, izdelanih v proizvodnem obratu družbe Baxter

Izid postopka v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena

Evropska agencija za zdravila je zaključila preiskavo proizvodnih postopkov v proizvodnem obratu družbe Baxter v Castlebaru na Irskem. Preiskava je bila opravljena po tem, ko so v decembru 2010 odkrili endotoksine v dializnih raztopinah, izdelanih v tem proizvodnem obratu. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) Evropske agencije za zdravila je pripravil priporočila za zagotavljanje ustrezne preskrbe s temi dializnimi raztopinami v EU, medtem ko se v obratu v Castlebaru izvajajo ukrepi, ki bodo omogočili izdelavo raztopin brez prisotnosti toksinov.

Katere izdelke zadeva ta pregled?

Ta pregled zadeva nekatere dializne raztopine, izdelane v obratu družbe Baxter v Castlebaru. Med njimi so raztopine za peritonealno dializo Dianeal, Extraneal in Nutrineal; Monosol in raztopina natrijevega klorida za hemodializo.

Dializne raztopine se uporabljajo pri bolnikih, ki imajo težave z delovanjem ledvic, kot pripomoček pri odstranjevanju odpadnih snovi (kot je sečnina) iz krvi.

Kakšna so tveganja zaradi izpostavljenosti endotoksinom?

Endotoksini so škodljive snovi (toksini), ki se sproščajo iz odmrlih bakterij. Če bolnik dobi zdravilo, ki vsebuje endotoksine, je v nevarnosti, da se bo njegov imunski sistem (tj. obrambni mehanizem telesa) odzval proti endotoksinom z vnetjem. Zlasti endotoksini v raztopinah, ki se uporabljajo pri peritonealni dializi, lahko povzročijo „aseptični peritonitis“, tj. vnetje trebušne mrene, ki lahko vpliva na način filtriranja krvi. Med simptomi aseptičnega peritonitisa so motnost eluata (raztopine v drenažni vrečki), bolečina v trebuhu, navzeja (slabost), bruhanje in včasih povišana telesna temperatura. Pri bolnikih z aseptičnim peritonitisom bo morda treba prenehati izvajati dializo, dokler ne okrevalo.

Kakšno je ozadje sedanje preiskave?

Agencija je bila obveščena o prisotnosti endotoksinov v serijah raztopin Dianeal, Extraneal in Nutrineal, izdelanih decembra 2010 v obratu v Castlebaru. Takrat je družba kot glavni vzrok težav navedla



prisotnost bakterij, iz katerih so se sproščali endotoksini, v dveh posodah, in zadevni posodi odstranila iz proizvodne linije. Poleg tega je poskrbela za čiščenje drugih posod in cevi, vključenih v proizvodnjo.

Kljub tem ukrepom so v novih serijah raztopin, izdelanih v obratu, znova odkrili endotoksine, zaradi česar je bila izdelava teh raztopin v obratu ustavljena. Domnevali so, da so endotoksini nastajali v „biofilmih“ (plasti bakterij, ki se sprimejo med seboj), ki so zelo odporni proti postopkom čiščenja.

Odbor CHMP zaradi pomanjkanja drugih zadostnih virov dializnih raztopin takrat ni mogel odpoklicati vseh oporečnih izdelkov iz obrata v Castlebaru. Kljub temu si je prizadeval zmanjšati odvisnost od tega obrata in v januarju 2011 pripravil priporočila za uporabo izdelkov, uvoženih iz štirih proizvodnih obratov zunaj EU (iz Kanade, ZDA, Singapurja in Turčije). Vsi oporečni izdelki iz Castlebara so bili postopoma odpoklicani po vsej Evropski uniji.

Odbor CHMP je začel sedanji pregled, da bi v celoti raziskal vprašanja glede kontaminacije z endotoksini in pripravil priporočila, ki bi pomagala zaščititi javno zdravje in preprečiti prihodnje pomanjkanje v preskrbi.

Kakšni so zaključki odbora CHMP?

Odbor CHMP je zaključil, da je glavni vzrok prisotnosti endotoksinov v oporečnih proizvodnih linijah kombinacija dejavnikov: neodkrite razpoke v opremi so morda omogočile razraščanje bakterij, medtem ko so zasnova obrata in uporabljeni načini čiščenja lahko pripomogli k razširjenju kontaminacije.

Odbor CHMP je zapisal, da v Castlebaru potekajo izboljšave obrata za zagotovitev, da tam izdelane dializne raztopine v prihodnje ne bodo vsebovale endotoksinov. Med njimi so spremembe v zasnovi obrata, novi režimi čiščenja in uvajanje izboljšanih načinov testiranja. Irska agencija za zdravila bo v oktobru 2011 ponovno pregledala obrat, ki bo nato 12 mesecev v „obdobju ponovnega kvalificiranja“; v tem času bo obrat pod natančnim nadzorom, izdelke pa bodo podrobno testirali. Sanacijski ukrepi, ki potekajo v obratu v Castlebaru, bodo uporabljeni tudi na drugih proizvodnih lokacijah družbe Baxter.

V okviru načrta za obvladovanje tveganj v prihodnosti je odbor CHMP sprejel predloge za obdobje intenzivnega spremljanja vseh poročil o aseptičnem peritonitisu v prvih mesecih trženja novih izdelkov iz Castlebara.

Odbor je izdelal tudi strategijo za zagotavljanje zadostne preskrbe z izdelki v EU, če bi se tovrstne težave ponovile. Za povečanje preskrbe je odbor CHMP v zgodnjem obdobju preiskave priporočil, da se v dovoljenja za promet z zdravili, ki veljajo v Evropi, uradno vključijo proizvodne lokacije v Kanadi, ZDA, Turčiji in na Poljskem.

Kakšna so priporočila za bolnike in zdravnike, ki predpisujejo zdravilo?

- Zdravstveni delavci naj še naprej spremljajo pojave neželenih učinkov pri dializnih bolnikih, vključno z aseptičnim peritonitisom, in družbi Baxter sporočijo morebitne primere suma nanje na obrazcih, ki jim jih bo predložila.
- Bolniki, ki sumijo, da imajo aseptični peritonitis, ali ki opazijo kakršne koli ustrezne simptome (motnost eluata v drenažni vrečki ob koncu dialize, bolečine v trebuhu, navzeja, bruhanje in povišana telesna temperatura), naj se obrnejo na zdravnika.
- Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja, naj se o zdravljenju posvetujejo z zdravnikom.

Evropska komisija je odločbo izdala dne 16. decembra 2011.