

# Domande e risposte sulla presenza di endotossine nelle soluzioni per dialisi peritoneale Baxter

Esito del procedimento di cui all'Articolo 5(3) del Regolamento (EC) 726/2004

L'Agenzia europea per i medicinali ha completato un'indagine sulle conseguenze della presenza di endotossine nelle soluzioni per dialisi peritoneale prodotte dalla Baxter. La Commissione dei Medicinali ad uso umano (CHMP) ha concluso che gli stock dei medicinali devono essere richiamati, ma tale richiamo necessita di essere coordinato allo scopo per fare in modo che i pazienti in dialisi peritoneale, per i quali queste soluzioni sono vitali, non vengano danneggiati dalla indisponibilità di prodotto.

## **Cosa sono le soluzioni per dialisi peritoneale?**

La dialisi peritoneale è una tecnica che viene utilizzata per togliere dal sangue le sostanze di rifiuto (quali l'urea) in pazienti affetti da insufficienza renale. Questa tecnica usa il peritoneo, la membrana che racchiude la cavità addominale, per filtrare le sostanze dal sangue. Una soluzione viene inizialmente infusa nell'addome. Dai vasi sanguigni limitrofi le sostanze di rifiuto si diffondono nella soluzione attraverso il peritoneo nell'addome. Dopo qualche ora, la soluzione che contiene le sostanze di scarto viene fatta defluire all'esterno e rimpiazzata con una nuova soluzione.

Le soluzioni per dialisi peritoneale sono sterili e contengono una miscela di sostanze come il glucosio, sale e aminoacidi o icodestrina. Le soluzioni per dialisi peritoneale prodotte dalla Baxter sono conosciute con i nomi commerciali Soluzioni per Dialisi peritoneale Baxter (Dianeal), Extraneal e Nutrineal.

## **Cosa sono le endotossine**

Le endotossine sono sostanze tossiche (tossine) rilasciate dai batteri dopo la loro morte. I medicinali possono contenere endotossine quando delle parti di batterio rimangono accidentalmente all'interno di un prodotto durante la fabbricazione. Nel processo di fabbricazione dei medicinali i test sulle endotossine vengono eseguiti sistematicamente.

## **Quali rischi si corrono con l'esposizione alle endotossine?**

Se un paziente assume un medicinale che contiene endotossine il sistema immunitario, ovvero il meccanismo di difesa del corpo, è a rischio, reagendo alle endotossine e causando infiammazione. In particolare, le endotossine nelle soluzioni per dialisi peritoneale possono causare 'peritonite asettica', un'infiammazione del peritoneo che può alterare il modo in cui la membrana peritoneale filtra il sangue, imponendo al paziente una sospensione della dialisi fino a remissione della patologia. I sintomi della peritonite asettica sono filtrato torbido (la soluzione della sacca di drenaggio), dolore addominale, nausea (malessere), vomito e a volte febbre.

## **Perché ci sono endotossine nella Soluzione per Dialisi peritoneale Baxter (Dianeal), Extraneal e Nutrineal**

Durante un test di routine del prodotto nello stabilimento di Castlebar, Irlanda, dove Baxter fabbrica la Soluzione per Dialisi peritoneale Baxter (Dianeal), l'Extraneal e il Nutrineal un certo quantitativo di soluzioni per dialisi peritoneale è stato interessato da un livello inaspettato di endotossine. Se da un lato i lotti di prodotto individuati non sono stati messi in commercio, il riscontro di endotossine ha implicato una revisione delle procedure di produzione per identificare la causa del problema. L'azienda ha scoperto che

due serbatoi utilizzati per la produzione di questi lotti presentavano crepe microscopiche sulle quali si era creato un deposito di endotossine prodotte dai batteri *Stenotrophomonas maltophilia* e *Sphingomonas paucimobilis*. I serbatoi sono stati rimossi dalla linea di produzione, ma non è ancora chiaro quando si siano formate le crepe e se la produzione di Soluzione per Dialisi peritoneale Baxter (Dianeal), Extraneal e Nutrineal attualmente sul mercato fabbricata con questi due contenitori possano contenere le endotossine.

Di conseguenza, il 14 dicembre 2010, l'Agencia del farmaco del Regno Unito ha chiesto al CHMP di formulare un'opinione in merito, in particolare sulla gestione del rischio verso i pazienti e la situazione della distribuzione nel mercato europeo

## **A quali conclusioni è giunto l'CHMP?**

Il CHMP ha invitato l'azienda a spiegare l'accaduto e a rispondere a un numero di domande durante una spiegazione orale nel corso di un meeting svoltosi nel dicembre 2010.

La Commissione ha appreso che la causa primaria del problema è stata individuata. Con la rimozione dei serbatoi interessati dall'impianto di produzione e la revisione delle procedure, l'azienda ha assicurato che il rischio di una ripetizione del problema è minima.

La Commissione ha appreso inoltre come le endotossine siano penetrate nel corso della fabbricazione delle soluzioni. Dal momento che il rilascio delle endotossine nei serbatoi è avvenuto a intermittenza, è difficile stabilire quali siano le partite di prodotto danneggiate. Tuttavia, il numero di sacche di soluzione interessate veramente dal problema dovrebbe essere basso.

Le soluzioni dialitiche interessate dal problema sono state distribuite in tutta l'Unione europea e molti pazienti dipendono da questi preparati salvavita. La Commissione ha inoltre manifestato preoccupazione sul fatto che, in alcuni Stati membri, questi prodotti sono le uniche soluzioni disponibili per i pazienti. La Commissione raccomanda pertanto che vengano introdotte misure per minimizzare l'impatto sui pazienti.

La raccomandazione del CHMP sono le seguenti

- I lotti di Soluzione per Dialisi peritoneale Baxter (Dianeal), Extraneal e Nutrineal che potenzialmente possano contenere le endotossine dovranno essere rimpiazzate il più presto possibile. L'operazione dovrà essere condotta in modo che vengano evitata mancanza di prodotto e che i pazienti più vulnerabili che dipendono da una particolare tipo di soluzione non vengano messi a rischio. Questo vale specialmente per i pazienti con un eccesso di fluido che usano Extraneal.
- L'azienda dovrà attivare i propri sistemi di monitoraggio per assicurare che l'impatto da esposizione alle endotossine sugli attuali utilizzatori delle soluzioni siano identificate il più presto possibile. In particolare, l'azienda dovrà fare rapporto ogni settimana alle agenzie sanitarie nazionali su tutti i casi sospetti di peritonite asettica associati alla Soluzione per Dialisi peritoneale Baxter (Dianeal), Extraneal e Nutrineal che possano essere associate alla endotossine. Questi rapporti verranno analizzati dalla azienda e dalle autorità sanitarie per capire se c'è sufficiente evidenza che un lotto particolare di prodotto possa essere associato alla peritonite asettica e per prendere le appropriate misure per rimuoverle dal mercato se necessario
- L'azienda dovrà controllare gli stock e le forniture di queste soluzioni in tutta Europa e prendere tutte le precauzioni possibili per incrementare la produzione in modo da sostituire i prodotti potenzialmente danneggiati. Questo monitoraggio dovrà includere anche Physioneal, un'altra soluzione per dialisi peritoneale Baxter. non è coinvolto da questo problema dalla presenza di endotossine ma disponibilità sul mercato potrebbe presentare delle problematiche dal momento che può rappresentare un'alternativa valida in alcuni pazienti

- L'azienda dovrà comunicare con gli operatori sanitari coinvolti nei trattamenti di dialisi peritoneale per assicurare che siano informati del problema e delle potenziali conseguenze, e informarli su come gestire al meglio i pazienti che potrebbero essere interessati dal problema

### **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti e i dispensatori**

- I pazienti attualmente in dialisi peritoneale che stanno usando Soluzione per Dialisi peritoneale Baxter (Dianeal), Extraneal e Nutrineal devono contattare il proprio medico per discutere l'eventuale necessità di aggiustare il trattamento (tramite un cambio verso un'altra soluzione per dialisi peritoneale o una revisione del metodo utilizzato per la dialisi).
- Se in questi pazienti si verificano sintomi che possano far pensare a una peritonite asettica, dovranno contattare il proprio medico. Sintomi di peritonite asettica possono essere: dializzato torbido della sacca di drenaggio, dolore addominale, nausea (malessere), vomito e a volte febbre.
- I dispensatori dovranno tenere sotto controllo i loro pazienti in dialisi peritoneale per verificare se continuare la dialisi come di consueto e vagliare il rischio di peritonite asettica causata da endotossine. Sono disponibili varie opzioni, in base alla soluzione dialitica e al tipo di dialisi peritoneale che il paziente utilizza.
- I dispensatori dovranno comunicare qualsiasi caso sospetto di peritonite asettica all'azienda utilizzando un modulo che verrà messo a disposizione di Baxter.

La situazione al riguardo le soluzioni per dialisi peritoneale Baxter verrà monitorata in ogni Stato membro. Tutti gli stock dovranno essere rimpiazzati entro marzo 2011.